

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. N. Zöllner

BLUTDRUCKVERHALTEN WÄHREND
ISOMETRISCHER UND DYNAMISCHER BELASTUNG
UNTER ANTIHYPERTENSIVER LANGZEITTHERAPIE
MIT BETAREZEPTORENBLOCKER UND DIURETIKUM

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adelheid Burkhart

aus

Siglohe

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Holzgreve

Mitberichterstatter: 1. Professor Dr. med. N. Zöllner
2. Professor Dr. med. G. Riecker

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Middeke

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 10. 1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Zusammenfassung	2
3. Die verschiedenen Methoden	3
4. Die verschiedenen Methoden	4
5. Die verschiedenen Methoden	5
6. Die verschiedenen Methoden	6
7. Die verschiedenen Methoden	7
8. Die verschiedenen Methoden	8
9. Die verschiedenen Methoden	9
10. Die verschiedenen Methoden	10
11. Die verschiedenen Methoden	11
12. Die verschiedenen Methoden	12
13. Die verschiedenen Methoden	13
14. Die verschiedenen Methoden	14
15. Die verschiedenen Methoden	15
16. Die verschiedenen Methoden	16
17. Die verschiedenen Methoden	17
18. Die verschiedenen Methoden	18
19. Die verschiedenen Methoden	19
20. Die verschiedenen Methoden	20
21. Die verschiedenen Methoden	21
22. Die verschiedenen Methoden	22
23. Die verschiedenen Methoden	23
24. Die verschiedenen Methoden	24
25. Die verschiedenen Methoden	25
26. Die verschiedenen Methoden	26
27. Die verschiedenen Methoden	27
28. Die verschiedenen Methoden	28
29. Die verschiedenen Methoden	29
30. Die verschiedenen Methoden	30
31. Die verschiedenen Methoden	31
32. Die verschiedenen Methoden	32
33. Die verschiedenen Methoden	33
34. Die verschiedenen Methoden	34
35. Die verschiedenen Methoden	35
36. Die verschiedenen Methoden	36
37. Die verschiedenen Methoden	37
38. Die verschiedenen Methoden	38
39. Die verschiedenen Methoden	39
40. Die verschiedenen Methoden	40
41. Die verschiedenen Methoden	41
42. Die verschiedenen Methoden	42
43. Die verschiedenen Methoden	43
44. Die verschiedenen Methoden	44
45. Die verschiedenen Methoden	45
46. Die verschiedenen Methoden	46
47. Die verschiedenen Methoden	47
48. Die verschiedenen Methoden	48
49. Die verschiedenen Methoden	49
50. Die verschiedenen Methoden	50
51. Die verschiedenen Methoden	51
52. Die verschiedenen Methoden	52
53. Die verschiedenen Methoden	53
54. Die verschiedenen Methoden	54
55. Die verschiedenen Methoden	55
56. Die verschiedenen Methoden	56
57. Die verschiedenen Methoden	57
58. Die verschiedenen Methoden	58
59. Die verschiedenen Methoden	59
60. Die verschiedenen Methoden	60
61. Die verschiedenen Methoden	61
62. Die verschiedenen Methoden	62
63. Die verschiedenen Methoden	63
64. Die verschiedenen Methoden	64
65. Die verschiedenen Methoden	65
66. Die verschiedenen Methoden	66
67. Die verschiedenen Methoden	67
68. Die verschiedenen Methoden	68
69. Die verschiedenen Methoden	69
70. Die verschiedenen Methoden	70
71. Die verschiedenen Methoden	71
72. Die verschiedenen Methoden	72
73. Die verschiedenen Methoden	73
74. Die verschiedenen Methoden	74
75. Die verschiedenen Methoden	75
76. Die verschiedenen Methoden	76
77. Die verschiedenen Methoden	77
78. Die verschiedenen Methoden	78
79. Die verschiedenen Methoden	79
80. Die verschiedenen Methoden	80
81. Die verschiedenen Methoden	81
82. Die verschiedenen Methoden	82
83. Die verschiedenen Methoden	83
84. Die verschiedenen Methoden	84
85. Die verschiedenen Methoden	85
86. Die verschiedenen Methoden	86
87. Die verschiedenen Methoden	87
88. Die verschiedenen Methoden	88
89. Die verschiedenen Methoden	89
90. Die verschiedenen Methoden	90
91. Die verschiedenen Methoden	91
92. Die verschiedenen Methoden	92
93. Die verschiedenen Methoden	93
94. Die verschiedenen Methoden	94
95. Die verschiedenen Methoden	95
96. Die verschiedenen Methoden	96
97. Die verschiedenen Methoden	97
98. Die verschiedenen Methoden	98
99. Die verschiedenen Methoden	99
100. Die verschiedenen Methoden	100

Meinen Eltern

VEREINIGUNG DER DEUTSCHEN
FÜR DEN FRIEDEN

Herrn Dr. med.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Herrn Dr. med.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Herrn Dr. med.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Herrn Dr. med.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Herrn Dr. med.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Herrn Dr. med.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	3
2. Patienten und Methodik	6
2.1. Patientenbeschreibung	6
2.1.1. Behandlungsgruppen	7
2.1.2. Kontrollgruppe	10
2.2. Versuchsbeschreibung	13
2.2.1. Versuchsablauf	13
2.2.1.1. Vorperiode	13
2.2.1.2. Orthostase	16
2.2.1.3. Hocktest	16
2.2.1.4. Handgrip	16
2.2.1.5. Ergometrie	16
2.2.1.6. Erholungsphase	17
2.3. Untersuchungsmethoden	17
2.3.1. Elektrokardiogramm	17
2.3.2. Blutdruck	18
2.2.3. Herzfrequenz	19
2.3.4. Druck-Frequenz-Produkt	19
2.3.5. Blutzucker	19
2.4. Statistische Methoden	19
3. Ergebnisse	20
3.1. Ruhebedingungen	20
3.2. Orthostase	21
3.3. Isometrische Belastung	24
3.4. Dynamische Belastung	30

	Seite
3.5. Erholungsphase	34
3.6. Blutzuckerspiegel	38
3.7. Elektrokardiogramm	38
3.8. Subjektive Beschwerden und Leistungsfähigkeit	41
4. Diskussion	44
4.1. Methodik	44
4.1.1. Patientengut und Versuch	44
4.1.2. Meßmethoden	48
4.1.2.1. Blutdruckmessung	48
4.1.2.2. Druck-Frequenz-Produkt als Index des myokardialen Sauerstoffverbrauchs	50
4.2. Ergebnisse	52
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	63

1. Einleitung

Zur Behandlung des Bluthochdrucks werden heute weltweit Betablocker und Diuretika als Medikamente der ersten Wahl empfohlen. Umstritten ist bisher immer noch, ob einem von beiden Antihypertensiva primär der Vorzug zu geben ist. Die Betablocker haben sich in mehreren placebokontrollierten Studien in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt als wirksam erwiesen (4, 29, 33, 38, 57, 82). Im Vergleich zum Placebo senken sie die Gesamtmortalität, die Sterblichkeit infolge plötzlichem Herztod und die Häufigkeit von Reinfarkten signifikant. Ungewiß ist jedoch gegenwärtig noch, ob auch Hypertoniker ohne Koronarinsuffizienz durch die Blutdrucksenkung mit Betablockern gleichzeitig vor den Folgen der koronaren Herzkrankheit geschützt werden können.

Betablocker und Diuretika senken den erhöhten Ruheblutdruck erwiesenermaßen gleich gut (6, 7, 10, 16, 21, 25, 81). In letzter Zeit wird von einer antihypertensiven Therapie jedoch gefordert, daß sie auch vor der übersteigerten Blutdruckreaktion auf körperliche und seelische Belastungen des Alltags schützt. Vor allem Untersuchungen von Franz et al. haben ergeben, daß die Wirkung von Betablockern und Diuretika auf den überhöhten Belastungsdruck unterschiedlich ist und daß von der Höhe des Ruhedruckes her nicht abgeschätzt werden kann, welche Druckspitzen sich unter Belastung ergeben (20, 21, 24, 46). In diesen Untersuchungen werden aber nur die Auswirkungen dynamischer Belastungen berücksichtigt, die

weniger zu einer ausgeprägten Blutdrucksteigerung als vielmehr zu einer deutlichen Zunahme der Herzfrequenz führen. Isometrische Belastungen hingegen zeichnen sich durch einen ausgeprägten Blutdruckanstieg, speziell des diastolischen Druckes und einer vergleichsweise nur geringgradigen Steigerung der Herzfrequenz aus (14, 34, 54, 59, 74, 84). Statische Muskelkontraktion ist Teil vieler alltäglicher Tätigkeiten; sie kommt zum Beispiel vor beim Halten oder Tragen von Gegenständen, beim Schaufeln, Schieben oder bei Arbeiten mit den Armen über dem Kopf.

Über das Blutdruckverhalten unter isometrischer Belastung liegen bereits zahlreiche Forschungsarbeiten vor. In allen wurde der Belastungstest mit Hilfe des Handgrip-Gerätes durchgeführt, wobei die Probanden meistens nicht ausbelastet wurden (14, 26, 34, 44, 45, 51, 52, 54, 58, 59, 62, 65, 67, 70, 74, 84). Es fehlen also Untersuchungen über das Blutdruckverhalten unter hoher isometrischer Belastung, wie sie beispielsweise kurzfristig beim Autoanschieben oder beim Schneeschaufeln auftritt.

In den bisherigen Studien über die Beeinflussung der belastungsbedingten Blutdruckanstiege unter Antihypertensiva gingen den Belastungsuntersuchungen meist nur relativ kurze Behandlungszeiten von vier bis acht Wochen oder weniger voraus (21, 23, 25, 44, 45, 46, 65, 76). Lediglich in vier der genannten Studien bestand eine Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten (22, 47, 48, 54). Außerdem wurde entweder nur die dynamische oder nur

die statische Belastungsart geprüft (21, 22, 23, 25, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 54, 59, 65, 67, 76). Des weiteren fehlen bisher Studien, die Beta-Rezeptorenblocker und Diuretika an einem klar definierten Patientenkollektiv nach Zufallskriterien vergleichend prüfen.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die bisherigen Ergebnisse aus methodisch nicht voll befriedigenden Untersuchungen in einem kontrollierten Vergleich nach Langzeittherapie mit Beta-Rezeptorenblockern und Diuretika zu überprüfen und darüber hinaus die isometrische Belastungsform besonders zu berücksichtigen. Der Vergleich der beiden Antihypertensiva erfolgte deshalb:

- a) prospektiv an einem randomisierten Patientenkollektiv,
- b) aufgrund verschieden starker dynamischer und isometrischer Belastungen und
- c) erst nach langfristiger, mehrmonatiger Behandlung.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patientenbeschreibung

Die Patienten, die einem Belastungstest unterzogen wurden, nehmen an einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Langzeitstudie teil (81), die die unterschiedlichen Auswirkungen des kardioselektiven Beta-Rezeptorenblockers Atenolol und des Saluretikums Hydrochlorothiazid bei mittelschwerer Hypertonie untersucht. In die Studie werden Männer zwischen 40 und 64 Jahren aufgenommen, deren diastolischer Blutdruck 100 bis 130 mmHg beträgt. Dabei wird der Ausgangsdruck ermittelt aus vier Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von mindestens zwei Wochen, wobei die Einzelmessungen jeweils im Abstand von fünf Minuten im Sitzen erfolgen. Die Patienten hatten entweder bis zum Beginn der Studie keine blutdrucksenkenden Medikamente eingenommen oder eine mindestens zweimonatige Auswaschperiode ohne Antihypertensiva eingehalten. Bei Aufnahme in die Studie gelten als Ausschlusskriterien:

- früherer Myokardinfarkt, definitive Angina pectoris oder cerebrál-vaskuläre Krankheiten,
- sekundäre oder maligne Hypertonien,
- maligne Erkrankungen, Leberzirrhose, schwerer Alkoholismus oder andere schwere Begleiterkrankungen,
- diastolischer Blutdruck über 130 mmHg als Mittelwert aus vier Messungen,
- absolute oder relative Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Betablockern oder Diuretika, wie

kardiale Dekompensation, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, AV-Block II. oder III. Grades, Diabetes mellitus und Arthritis urica.

Als Kriterien für die Einstufung in drei Risikogruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko dienen der systolische Blutdruck, die Höhe des Serumcholesterins und die Rauchgewohnheiten des Patienten.

Die Patienten, die die Aufnahmekriterien erfüllen, werden anhand einer zentrumseigenen Randomisierungsliste entweder einer Behandlung mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid oder dem Beta-Rezeptorenblocker Atenolol zugeführt. Bei unzureichender Blutdrucksenkung (diastolischer Druck ≥ 95 mmHg) wird als Zusatzmedikation in beiden Gruppen Dihydralazin und Spironolacton gegeben, in der Diuretikagruppe bei Auftreten einer Hypokaliämie außerdem noch Amlorid-Hydrochlorid oder Kaliumchlorid. Grundbedingung ist, daß in der Betablockergruppe kein Diuretikum und in der Diuretikagruppe kein Betablocker verabreicht werden darf. Das Medikationsschema ist Tabelle 1 zu entnehmen, die Medikation der Behandlungsgruppen Tabelle 2.

2.1.1. Behandlungsgruppen

Bis zum Beginn des Belastungstests waren 54 Patienten in die Studie aufgenommen. Drei von Ihnen kamen wegen einer Körperbehinderung nicht für den Belastungstest in Frage, desgleichen ein Patient mit Herzschrittmacher. Ein Patient erlitt einen apoplektischen Insult, und sechs Patienten entzogen sich der weiteren Behandlung und Kontrolle. Von

Tabelle 1: Medikationsschema

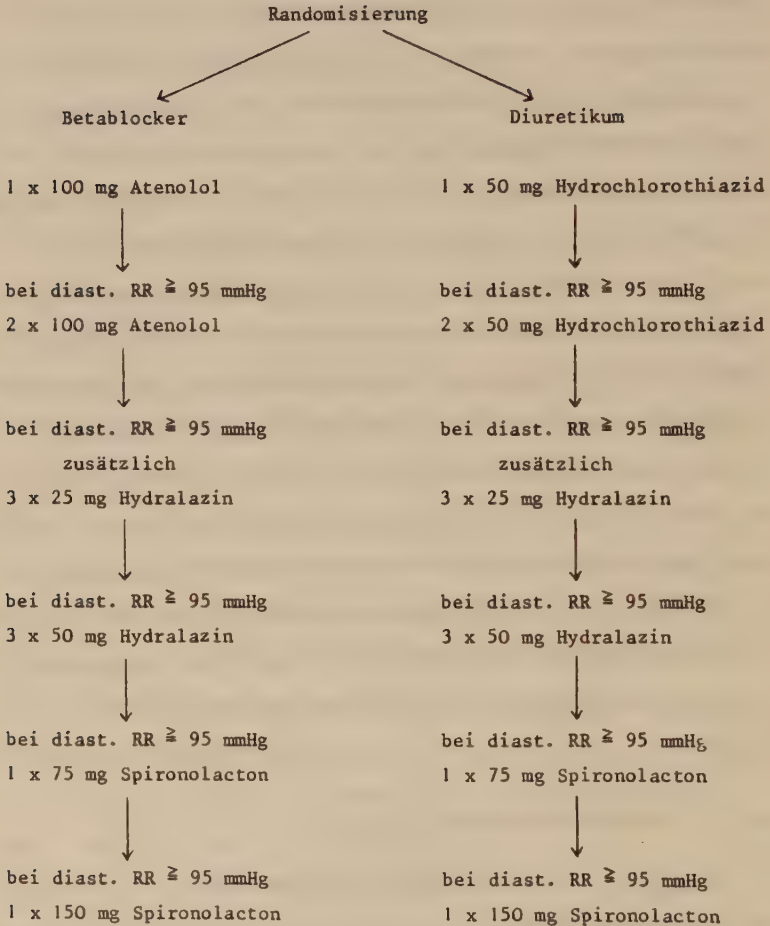


Tabelle 2: Medikamentöse antihypertensive Therapie der Patienten zum Zeitpunkt der Belastungsuntersuchung
(m = Mittelwert, n = Anzahl)

Atenolol	Dihydralazin	Spironolacton		
n = 8 : 200 mg	n = 2 : 150 mg	n = 1 : 75 mg		
	n = 1 : 75 mg			
	n = 1 : 50 mg			
	n = 1 : 150 mg			
n = 8 : 100 mg				
n = 1 : 50 mg				
(m = 144,1 mg)				
Hydrochloro- thiazid	Amilorid- hydrochlorid	Dihydralazin	Spironolacton	Kaliumchlorid
n = 7 : 100 mg	n = 4 : 10 mg	n = 1 : 150 mg		
		n = 1 : 150 mg		n = 1 : 3,6 g
		n = 1 : 75 mg		
				n = 1 : 1,2 g
n = 10 : 50 mg	n = 2 : 5 mg	n = 1 : 25 mg		
		n = 1 : 150 mg	n = 1 : 150 mg	
				n = 4 : 1,2 g
				n = 2 : 0,6 g
(m = 70, 6 mg)				

den 43 Patienten erschienen 41 zum Belastungstest, wovon 17 mit Hydrochlorothiazid und 24 mit Atenolol behandelt wurden. Um in beiden Gruppen die gleiche Anzahl von Personen zu erhalten, wurde in der Betablockergruppe von jeder Risikogruppe jeweils nur die der Diuretikagruppe entsprechende Anzahl von Patienten in der Reihenfolge ihrer Randomisierungsnummern übernommen.

Zur Auswertung kamen somit 34 Patienten, deren Aufteilung auf die einzelnen Risikogruppen Tabelle 3 zu entnehmen ist. Die Aufteilung auf die einzelnen Risikogruppen war in beiden Behandlungsgruppen identisch, jeweils 11 Patienten mit niedrigem (N), 3 Patienten mit mittlerem (M) und 3 Patienten mit hohem (H) Risiko.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche und Behandlungsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch die bei Aufnahme in die Studie gemessenen Blutdruckwerte unterschieden sich nicht signifikant. Die entsprechenden Werte sind Tabelle 4 zu entnehmen.

2.1.2. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten 10 Hypertoniker, die bisher unbehandelt waren, ansonsten aber in allen Kriterien mit den bereits behandelten Patienten übereinstimmten. 4 Patienten gehörten der niedrigen und jeweils 3 Patienten der mittleren und hohen Risikogruppe an (siehe Tabelle 3). Beim Vergleich der Aufnahmedaten der Kontrollgruppe mit den Daten der behandelten Patienten ergaben sich nur be-

Tabelle 3: Verteilung der Hypertoniker auf drei Risikogruppen mit niedrigem (N), mittlerem (M) und hohem (H) Risiko (n = Anzahl).

Risikogruppen	Betablockerggruppe	Diuretikagruppe	Kontrollgruppe
N	n = 11	n = 11	n = 4
M	n = 3	n = 3	n = 3
H	n = 3	n = 3	n = 3
	n = 17	n = 17	n = 10

Tabelle 4: Blutdruckwerte bei Aufnahme in die Studie und Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche sowie Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Belastungsuntersuchung (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung; SD = systolischer Blutdruck, DD = diastolischer Blutdruck).

	Betablockerggruppe	Diuretikagruppe	Kontrollgruppe
Blutdruck bei Aufnahme: SD (mmHg)	* 164,3 $\pm$ 12,4 (145 - 199)	* 163,1 $\pm$ 14,2 (142 - 197)	* 168,6 $\pm$ 13,5 (146 - 194)
DD	* 108,3 $\pm$ 9,3 (100 - 129)	* 108,4 $\pm$ 7,2 (100 - 126)	* 108,0 $\pm$ 6,6 (98 - 116)
Alter: (Jahre)	* 53,2 $\pm$ 6,0 (42 - 62)	* 54,7 $\pm$ 6,4 (43 - 65)	* 51,4 $\pm$ 6,2 (43 - 62)
Größe (cm)	* 174,0 $\pm$ 6,6 (162 - 185,5)	* 175,5 $\pm$ 4,1 (167 - 180)	* 169,0 $\pm$ 6,8 (158 - 176)
Gewicht (kg)	* 83,1 $\pm$ 13,1 (64,5 - 103,5)	* 86,5 $\pm$ 7,9 (70 - 102)	* 87,0 $\pm$ 11,2 (67 - 108)
Körperoberfläche (m ²)	* 1,972 $\pm$ 0,2 (1,73 - 2,20)	* 2,022 $\pm$ 0,1 (1,82 - 2,20)	* 1,974 $\pm$ 0,1 (1,68 - 2,22)
Behandlungsdauer (Wochen)	* 53,0 $\pm$ 25,4 (12 - 93)	* 59,4 $\pm$ 27,4 (17 - 107)	keine Behandlung

* = nicht signifikant, a = 2 p < 0,005

züglich der Größe statistisch signifikante Unterschiede. Die unbehandelten Hypertoniker waren gegenüber der Diuretikagruppe kleiner mit einer Signifikanz von $2p < 0,005$. Der Vergleich der Körperoberflächen ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die entsprechenden Werte sind Tabelle 4 zu entnehmen.

2.2. Versuchsbeschreibung

Die Patienten wurden über Sinn und Ablauf des Belastungstests aufgeklärt und entsprechend den Leistungsumsatzbedingungen bei ergometrischen Untersuchungen nach der Vereinbarung des Standardisierungskomitees für Ergometrie im ICSPE informiert (77).

Die Untersuchung fand immer in den Nachmittagsstunden zwischen 13 und 17 Uhr statt, bei einer mittleren Zimmertemperatur von 21 Grad Celsius. Für jeden Patienten wurde ein Dokumentationsbogen geführt, in den Name, Datum, Uhrzeit, Zimmertemperatur, Alter, Gewicht, Größe sowie Art und Dosis der medikamentösen Therapie eingetragen wurden (siehe Abbildung 1). Die Medikamente waren zuletzt am Morgen des Untersuchungstages eingenommen worden.

2.2.1. Versuchsablauf

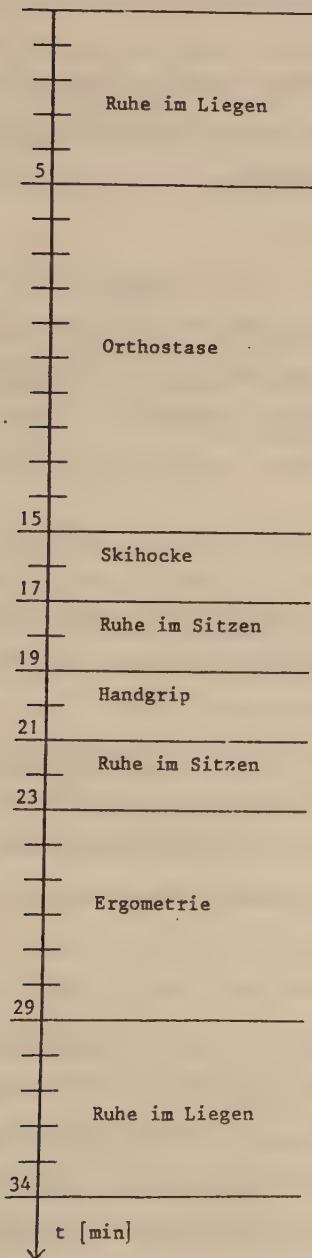
Der Ablauf der Belastungsuntersuchung ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

2.2.1.1. Vorperiode

Die Patienten wurden vor Untersuchungsbeginn gemessen und gewogen. Unmittelbar vor Beginn der fünfminütigen Ruhephase erfolgte die Entnahme von 0,1 ml Kapillarblut aus

Dokumentationsbogen				Name					Arzt	
Name	Uhrzeit	Datum		Versuchs- ablauf	Blutdruck SD DP	HF (Schl./ min)	BZ (mg/dl)	subjektive Beschwerden		
				0						
				1						
				11/2						
				2						
				1						
				2						
				1/2						
				1						
				11/2						
				2						
				1						
				2						
				50						
				60						
				70						
				80						
				90						
				100						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						
				4						
				5						
				1/2						
				1						
				2						
				3						

Abbildung 2: Versuchsplan



der Fingerbeere zur Glucosebestimmung.

2.2.1.2. Orthostase

Nach fünfminütigem Liegen wurde der Patient angehalten, sich zu erheben, um dann ruhig und frei aufrecht zu stehen für die Dauer von 10 Minuten.

2.2.1.3. Hocktest

Der Patient wurde angewiesen, in halb hockender Stellung (Skihocke) zu verharren, für maximal zwei Minuten oder bis zur Erschöpfung bzw. bis zum Auftreten von Beschwerden. Der Untersucher demonstrierte zunächst die exakte Durchführung und korrigierte dann, wenn nötig, die Stellung des Probanden.

2.2.1.4. Handgrip

Zur Anwendung kam ein Gerät der Firma Bettendorf, Brüssel. Der Test wurde im Sitzen mit der linken Hand ausgeführt, da der rechte Arm der Blutdruckmessung diente. Der Patient bekam die Anweisung, zunächst kurzfristig die maximal mögliche Leistung zu erbringen und den dritten Teil dieser Maximalleistung während der eigentlichen Belastungsuntersuchung zwei Minuten lang zu halten, wobei Preßatmung vermieden werden sollte.

2.2.1.5. Ergometrie

Die Versuchsbedingungen entsprachen den Anforderungen des Standardisierungskomitees für Ergometrie (77). Verwendet wurde ein stufenlos einstellbares, mechanisch gebremstes Fahrradergometer vom Typ ERG 501 der Firma R. Bosch GmbH, Berlin. Bei einer konstanten Drehzahl von 50 Umdrehungen pro Minute hatte der Patient Fußkurbelarbeit im Sitzen zu

leisten. Die Belastungsdauer betrug sechs Minuten, beginnend bei 50 Watt mit einer Steigerung von 10 Watt pro Minute bis zu 100 Watt. Um einer orthostatischen Blutdruckregulationsstörung vorzubeugen, wurde der Patient angewiesen, nach Beendigung der Belastung noch kurzzeitig im Leerlauf weiterzutreten und sich danach gleich hinzulegen.

2.2.1.6. Erholungsphase

Im Anschluß an die Fahrradergometrie verharrete der Patient fünf Minuten im Liegen. Unmittelbar danach erfolgte erneut die Entnahme von 0,1 ml Kapillarblut aus der Fingerbeere zur Glucosebestimmung.

Nach jedem Versuchsabschnitt wurden die Patienten über subjektive Beschwerden wie Schwindelgefühl, Angina pectoris oder sonstige Schmerzen befragt und diese Angaben im Dokumentationsbogen festgehalten.

2.3. Untersuchungsmethoden

2.3.1. Elektrokardiogramm

Zur Registrierung wurde ein verkleinertes Einthoven-Dreieck angelegt und in der ersten Ruheminute ein Ruhe-EKG mit neun Ableitungen geschrieben. Während der gesamten Untersuchung wurden in den letzten 10 Sekunden jeder Testminute die Brustwandableitungen V_{4-6} aufgezeichnet, außerdem beim Orthostaseversuch unmittelbar nach dem Aufstehen und während der isometrischen Belastungen in den letzten 10 Sekunden jeder 1/2 Minute. Beim Auftreten von Extra-

systolen erfolgte die Registrierung eines Dauer-EKG mit langsamer Geschwindigkeit.

2.3.2. Blutdruck

Zur Anwendung kam ein Aneroid-Manometer "Pressostabil 2003". Die Messungen führte jedesmal derselbe Untersucher durch, der über die Art der Medikation nicht unterrichtet war. Gemessen wurde am rechten Arm in den letzten 20 Sekunden jeder Testminute, außerdem beim Orthostaseversuch unmittelbar nach dem Aufstehen und während der isometrischen Belastungen in den letzten 20 Sekunden jeder halben Minute. Die Werte wurden genau abgelesen, d. h. ohne Endziffernpräferenz.

Bei der Messung am liegenden Patienten ruhte der Arm in Herzhöhe auf der Unterlage, beim stehenden Patienten wurde am locker herabhängenden Arm gemessen. Beim Hocktest legte der Proband den Meßarm zur Entlastung auf den Oberschenkel des neben ihm sitzenden Untersuchers, beim Handgrip auf die vor ihm stehende Unterlage. Während Ergometrie ruhte der Meßarm des Patienten auf dem Haltebügel des Ergometers.

Nach den Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks (13) wurde der systolische Blutdruck bei Phase I und der diastolische Blutdruck bei Phase V der Korotkow'schen Geräusche bestimmt.

Der mittlere arterielle Druck errechnete sich aus diastolischem Druck plus ein Drittel der Blutdruckamplitude ($MAD = \text{diastolischer Druck} + 1/3(\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$).

2.3.3. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde anhand des Elektrokardiogramms ermittelt.

2.3.4. Druck-Frequenz-Produkt

Als indirekter Sauerstoffverbrauchparameter diente das Druck-Frequenz-Produkt. Es wird berechnet aus Herzfrequenz mal systolischem Blutdruck ($DFP = \text{Herzfrequenz} \times \text{systolischer Blutdruck}$ (Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$)).

2.3.5. Blutzucker

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte enzymatisch nach der Glucose-Oxidase-Methode. Untersuchungsmaterial war Kapillarblut aus der Fingerbeere.

Alle ermittelten Werte wurden zur späteren Auswertung in die Dokumentationsbögen eingetragen.

2.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl mit Hilfe des Student's t-Tests für unverbundene Stichproben als auch mittels Varianz-Analyse. Signifikanz wurde angenommen bei 0,05-Niveau der Wahrscheinlichkeit. Die in den Tabellen angegebenen Meßdaten sind ausgedrückt als Mittelwerte und Standardabweichungen.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 bis 11 und den Abbildungen 3 bis 7 dargestellt.

3.1. Ruhebedingungen (Ausgangswerte vor Belastung nach fünf Minuten Liegen)

In Ruhe senkten beide Medikamente den Blutdruck signifikant im Vergleich zu einem unbehandelten Kollektiv. Zwischen beiden Behandlungsgruppen jedoch ergaben sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des systolischen (SD), diastolischen (DD) und mittleren arteriellen Druckes (MAD). Nach fünf Minuten Liegen erreichte die Betablockergruppe einen SD von 147 mmHg, einen DD von 91 mmHg und einen MAD von 110 mmHg, die Diuretikagruppe einen SD von 148 mmHg, einen DD von 96 mmHg und einen MAD von 114 mmHg. Die unbehandelten Hypertoniker hingegen erreichten einen SD von 169 mmHg, einen DD von 108 mmHg und einen MAD von 128 mmHg. Anders verhielt es sich unter Ruhebedingungen mit der Herzfrequenz (HF) und dem Druck-Frequenz-Produkt (DFP). Die Herzfrequenz konnte lediglich durch Atenolol signifikant gesenkt werden. So wurden in der Betablockergruppe 62 Schläge / Minute gemessen, in der Diuretikagruppe 78 und in der Kontrollgruppe 82. Das Druck-Frequenz-Produkt konnte im Vergleich zum unbehandelten Kollektiv zwar von beiden Medikamenten signifikant gesenkt werden, der Wert in der Betablockergruppe lag mit 9170 Schläge x mmHg / Minute jedoch auch signifikant unter 11660, die in der Diuretikagruppe errechnet wurden. Die unbehandelten Hyper-

toniker erreichten 13380 Schläge x mmHg / Minute.

3.2. Orthostase

Während des Orthostaseversuchs ergaben sich zwischen den drei Patientengruppen dieselben Unterschiede wie unter Ruhebedingungen. Der Blutdruck wurde von beiden Medikamenten signifikant gesenkt, wobei sich die Werte zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschieden. Lediglich der Betablocker beeinflusste die Herzfrequenz signifikant, das Druck-Frequenz-Produkt wiederum lag in beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, jedoch waren die Werte in der Betablockergruppe auch signifikant niedriger als in der Diuretikagruppe.

Bereits nach einer halben Minute freien Stehens sank der systolische Druck in beiden Behandlungsgruppen um 3 bis 4 mmHg ab, stieg im Verlauf des Orthostaseversuchs wieder leicht an und erreichte nach zehn Minuten in beiden Behandlungsgruppen 145 mmHg. In der Kontrollgruppe verhielt sich der systolische Druck gegenläufig, er stieg nach einer halben Minute um 5 mmHg an und war nach zehn Minuten Stehen wieder um 2 mmHg abgesunken. Der diastolische Druck verhielt sich in allen drei Patientengruppen gleichsinnig; er stieg im Verlauf des Orthostaseversuchs um maximal 8 mmHg an und betrug nach zehn Minuten unter Atenololbehandlung 98, unter Hydrochlorothiazidbehandlung 103 und 116 mmHg in der Vergleichsgruppe. Einen ähnlichen Verlauf zeigten die Schwankungen des mittleren arteriellen Druckes, der in beiden Behandlungsgruppen um 5 bis 6 mmHg anstieg

Tabelle 5: Systolischer Druck (SD), diastolischer Druck (DD), mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (HF) und Druck-Frequenz-Produkt (DFP) während Ruhe im Liegen und Orthostase bei jeweils 17 Hypertonikern unter der Behandlung mit Atenolol (A) oder Hydrochlorothiazid (H) und 10 unbehandelten Hypertonikern (U). (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (Drücke in mmHg, Herzfrequenz in Schläge $\times \text{min}^{-1}$, Druck-Frequenz-Produkt $\times 10^{-2}$ in Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$).)

		Orthostase			
		Ruhe 5 min	1/2 min	5 min	10 min
SD	A	146,8 ⁺ 23,7 a	144,2 ⁺ 20,6 b	147,9 ⁺ 20,3 a	145,0 ⁺ 19,7 b
	H	148,4 ⁺ 13,4 c	144,2 ⁺ 20,7 b	147,2 ⁺ 17,6 b	145,2 ⁺ 19,0 b
	U	168,6 ⁺ 13,5	173,7 ⁺ 18,7	171,5 ⁺ 23,6	172,2 ⁺ 21,5
DD	A	91,2 ⁺ 10,5 c	97,8 ⁺ 11,4 c	99,2 ⁺ 9,9 c	97,5 ⁺ 12,0 c
	H	96,4 ⁺ 7,3 c	99,6 ⁺ 8,2 c	103,7 ⁺ 8,4 b	102,7 ⁺ 8,3 c
	U	108,0 ⁺ 6,6	114,8 ⁺ 9,9	116,2 ⁺ 9,1	116,2 ⁺ 6,9
MAD	A	109,7 ⁺ 14,2 c	113,2 ⁺ 13,1 c	115,5 ⁺ 12,5 c	113,3 ⁺ 13,9 c
	H	113,7 ⁺ 8,1 c	114,5 ⁺ 10,9 c	119,0 ⁺ 9,4 b	116,9 ⁺ 10,7 c
	U	128,1 ⁺ 7,6	134,5 ⁺ 11,9	134,6 ⁺ 12,0	134,8 ⁺ 10,7
HF	A	61,9 ⁺ 14,2 b	73,7 ⁺ 13,3 c	64,4 ⁺ 14,1 c	64,8 ⁺ 15,6 c
	H	78,2 ⁺ 16,9 *	89,2 ⁺ 17,5 a	87,0 ⁺ 19,3 *	89,3 ⁺ 19,4 *
	U	82,3 ⁺ 17,8	101,3 ⁺ 14,5	90,5 ⁺ 18,2	91,4 ⁺ 19,4
DFPx 10 ⁻²	A	91,7 ⁺ 29,8 c	106,5 ⁺ 26,1 c	95,4 ⁺ 26,4 c	94,3 ⁺ 27,5 c
	H	116,6 ⁺ 30,5 a	128,5 ⁺ 31,0 b	127,9 ⁺ 32,0 a	129,4 ⁺ 32,9 a
	U	138,8 ⁺ 34,6	176,0 ⁺ 31,8	155,5 ⁺ 42,2	157,0 ⁺ 39,5

* = nicht signifikant, a = $p < 0,05$, b = $p < 0,005$, c = $p < 0,0005$; Symbole links der Zahlenreihen: Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander; Symbole rechts der Zahlenreihen: Vergleich der unbehandelten Hypertoniker mit den behandelten.

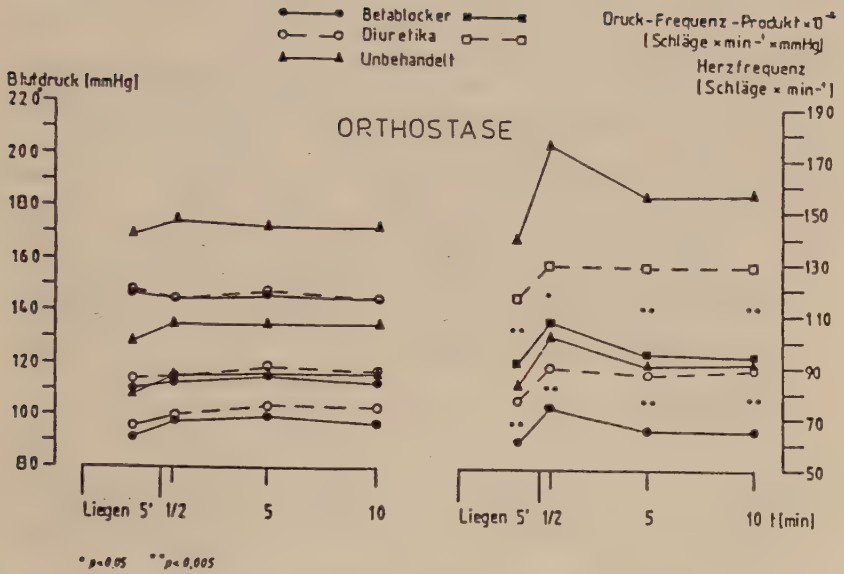


Abbildung 3: Verhalten von systolischem Druck, diastolischem Druck und mittlerem arteriellen Druck (links), sowie Herzfrequenz und Druck-Frequenz-Produkt (rechts) nach fünf Minuten Ruhe im Liegen und während Orthostase bei jeweils 17 Hypertonikern unter Betablocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und bei 10 unbehandelten Hypertonikern.

und nach zehn Minuten auf 113 bzw. 117 mmHg wieder leicht abfiel. In der Kontrollgruppe erfolgte bereits nach einer halben Minute ein Anstieg auf 135 mmHg, der auch nach fünf und zehn Minuten Stehen erhalten blieb.

Die Herzfrequenz stieg bereits nach einer halben Minute in beiden Behandlungsgruppen um 11 bis 12 Schläge pro Minute und in der Kontrollgruppe um 19 Schläge pro Minute an. Nach zehn Minuten Stehen zeigte die Herzfrequenz unter Atenololbehandlung mit 65 Schlägen pro Minute Normalisierungstendenz, während sie unter Hydrochlorothiazidbehandlung unverändert auf 89 erhöht blieb. In der Gruppe der unbehandelten Patienten sank die Herzfrequenz nach zehn Minuten Stehen auf 91 Schläge pro Minute ab.

Gleichsinnig zum Verlauf der Herzfrequenz verhielt sich das Druck-Frequenz-Produkt unter Orthostasebedingungen. Nach einem Anstieg von 1200 bis 1500 Schläge x mmHg / Minute in beiden Behandlungsgruppen näherte sich das DFP in der Betablockergruppe nach zehn Minuten dem Ausgangswert, blieb in der Diuretikagruppe nach fünf und zehn Minuten auf einem Niveau von 12790 bzw. 12940 und fiel in der Vergleichsgruppe nach einem Anstieg von 3700 nach zehn Minuten auf 15700 Schläge x mmHg / Minute ab.

3.3. Isometrische Belastung

Ebenso wie schon unter Ruhe- und Orthostasebedingungen senkten beide Medikamente unter isometrischer Belastung den Blutdruck signifikant im Vergleich zu dem unbehandelten Kollektiv. Während statischer Belastung mittels Handgrip stiegen die Druckwerte in allen drei Patienten-

gruppen kontinuierlich an. Nach zwei Minuten waren in der Betablockergruppe ein Druck von 179 / 115 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Druck von 137 mmHg, in der Diuretikagruppe 181 / 122 mmHg bzw. 142 mmHg und in der Vergleichsgruppe 197 / 131 mmHg bzw. 153 mmHg erreicht. Die Werte der Behandlungsgruppen waren voneinander nicht signifikant verschieden, unterschritten jedoch signifikant die Werte in der Kontrollgruppe. Auch nach einer halben und nach einer Minute hoher isometrischer Belastung mittels Skihocke ergaben sich beim Vergleich der Patientengruppen bezüglich des Blutdrucks ähnliche Ergebnisse wie während des Handgrip-Versuchs. Nach eineinhalb und nach zwei Minuten Hocktest jedoch zeigte sich im systolischen Blutdruckverhalten ein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Nach eineinhalb Minuten wurde im Vergleich zum unbehandelten Kollektiv der systolische Druck lediglich durch Atenolol, nach zwei Minuten lediglich durch Hydrochlorothiazid signifikant gesenkt. Diastolischer und mittlerer arterieller Druck lagen zu allen Zeiten des Hocktests in beiden Behandlungsgruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben. Nach zwei Minuten Skihocke wurde unter Atenololbehandlung ein Blutdruck von 217 / 139 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Druck von 165 mmHg, unter Hydrochlorothiazidbehandlung 209 / 136 mmHg bzw. 161 mmHg und in der Gruppe der Unbehandelten 235 / 151 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Druck von 179 mmHg erreicht.

Tabelle 6: Systolischer Druck (SD), diastolischer Druck (DD), mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (HF) und Druck-Frequenz-Produkt (DFP) während Ruhe im Liegen und während isometrischer Belastung mittels Hocktest bei jeweils 17 Hypertonikern unter der Behandlung mit Atenolol (A) oder Hydrochlorothiazid (H) und 10 unbehandelten Hypertonikern (U). (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (Drücke in mmHg, Herzfrequenz in Schläge $\times \text{min}^{-1}$, Druck-Frequenz-Produkt $\times 10^{-2}$ in Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$.)

		Isometrische Belastung mittels Hocktest				
		Ruhe	1/2 min	1 min	1 1/2 min	2 min
SD	A	146, $8^{+23,7}$ a	182, $8^{+20,8}$ b	193, $0^{+23,5}$ b	207, $0^{+27,2}$ a	217, $4^{+24,7}$ *
	H	148, $4^{+13,4}$ c	* 185, $0^{+20,7}$ b	* 198, $5^{+23,3}$ b	* 216, $1^{+27,4}$ *	* 209, $4^{+20,4}$ a
	U	168, $6^{+13,5}$	213, $0^{+24,7}$	223, $2^{+24,2}$	233, $0^{+22,4}$	235, $2^{+18,7}$
DD	A	91, $2^{+10,5}$ c	125, $0^{+13,4}$ b	130, $5^{+13,7}$ b	137, $3^{+12,9}$ a	138, $8^{+13,5}$ a
	H	96, $4^{+7,3}$ c	* 124, $8^{+11,0}$ b	* 133, $2^{+13,2}$ a	* 140, $2^{+14,9}$ a	* 136, $1^{+11,4}$ a
	U	108, $0^{+6,6}$	139, $6^{+11,8}$	147, $2^{+11,5}$	150, $2^{+12,5}$	151, $4^{+12,4}$
MAD	A	109, $7^{+14,2}$ c	144, $3^{+15,0}$ b	151, $3^{+16,1}$ b	160, $5^{+16,0}$ a	165, $0^{+16,7}$ a
	H	113, $7^{+8,1}$ c	* 144, $9^{+13,5}$ b	* 155, $0^{+15,7}$ b	* 165, $5^{+18,0}$ a	* 160, $5^{+12,0}$ b
	U	128, $1^{+7,6}$	164, $0^{+15,6}$	172, $^{+13,6}$	177, $8^{+14,2}$	179, $3^{+13,2}$
HF	A	61, $9^{+14,2}$ b	76, $1^{+14,1}$ c	78, $7^{+13,1}$ c	79, $4^{+13,3}$ c	77, $1^{+9,7}$ c
	H	78, $2^{+16,9}$ *	b 96, $8^{+15,3}$ *	b 98, $9^{+14,6}$ a	b 103, $1^{+15,0}$ *	b 104, $0^{+14,9}$ *
	U	82, $3^{+17,8}$	106, $7^{+16,6}$	109, $9^{+17,9}$	111, $7^{+20,4}$	104, $5^{+13,3}$
DFPx 10^{-2}	A	91, $7^{+29,8}$ c	140, $0^{+33,2}$ c	151, $9^{+31,1}$ c	164, $5^{+35,2}$ c	167, $5^{+26,1}$ c
	H	b 116, $6^{+30,5}$ a	b 180, $3^{+42,1}$ a	b 197, $6^{+44,5}$ a	b 223, $9^{+51,0}$ *	b 218, $5^{+45,6}$ *
	U	138, $8^{+34,6}$	228, $1^{+51,6}$	245, $5^{+51,9}$	261, $1^{+62,2}$	245, $8^{+34,0}$

* = nicht signifikant, a = $p < 0,05$, b = $p < 0,005$, c = $p < 0,0005$; Symbole links der Zahlenreihen: Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander; Symbole rechts der Zahlenreihen: Vergleich der unbehandelten Hypertoniker mit den behandelten.

Tabelle 7: Systolischer Druck (SD), diastolischer Druck (DD), mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (HF) und Druck-Frequenz-Produkt (DFP) während Ruhe im Liegen sowie während isometrischer Belastung mittels Handgrip bei jeweils 17 Hypertonikern unter der Behandlung mit Atenolol (A) oder Hydrochlorothiazid (H) und 10 unbehandelten Hypertonikern (U).
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (Drücke in mmHg, Herzfrequenz in Schläge $\times \text{min}^{-1}$, Druck-Frequenz-Produkt $\times 10^{-2}$ in Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$.)

		Isometrische Belastung mittels Handgrip				
		Ruhe	1/2 min	1 min	1 1/2 min	2 min
SD	A	146,8 $\pm$ 23,7 a	168,2 $\pm$ 21,3 a	171,1 $\pm$ 19,6 a	176,2 $\pm$ 22,8 a	179,1 $\pm$ 22,7 a
	H	148,4 $\pm$ 13,4 c	* 168,3 $\pm$ 17,6 a	* 172,0 $\pm$ 15,7 a	* 176,6 $\pm$ 16,4 a	* 181,0 $\pm$ 18,1 a
	U	168,6 $\pm$ 13,5	186,4 $\pm$ 21,3	187,0 $\pm$ 20,5	192,0 $\pm$ 18,0	197,0 $\pm$ 19,2
DD	A	91,2 $\pm$ 10,5 c	107,6 $\pm$ 8,4 b	110,1 $\pm$ 8,8 b	112,5 $\pm$ 8,4 c	115,7 $\pm$ 7,2 c
	H	96,4 $\pm$ 7,3 c	* 112,2 $\pm$ 10,4 a	* 115,2 $\pm$ 11,1 a	* 119,2 $\pm$ 10,4 a	* 122,3 $\pm$ 10,6 a
	U	108,0 $\pm$ 6,6	121,8 $\pm$ 12,4	124,2 $\pm$ 10,9	127,8 $\pm$ 12,4	131,0 $\pm$ 12,5
MAD	A	109,7 $\pm$ 14,2 c	127,8 $\pm$ 12,0 b	130,0 $\pm$ 11,6 b	133,7 $\pm$ 12,5 b	136,9 $\pm$ 11,3 b
	H	* 113,7 $\pm$ 8,1 c	* 130,9 $\pm$ 10,1 a	* 134,1 $\pm$ 10,5 a	* 138,3 $\pm$ 10,2 a	* 141,9 $\pm$ 10,6 a
	U	128,1 $\pm$ 7,6	143,3 $\pm$ 14,1	145,1 $\pm$ 12,4	149,1 $\pm$ 12,6	152,9 $\pm$ 13,5
HF	A	61,9 $\pm$ 14,2 b	66,2 $\pm$ 15,6 c	68,5 $\pm$ 15,0 c	69,2 $\pm$ 15,3 c	70,0 $\pm$ 15,2 c
	H	b 78,2 $\pm$ 16,9 *	b 87,0 $\pm$ 19,5 *	b 89,1 $\pm$ 19,6 *	b 91,0 $\pm$ 19,2 *	b 92,8 $\pm$ 19,0 *
	U	82,3 $\pm$ 17,8	90,7 $\pm$ 17,4	93,6 $\pm$ 18,4	94,9 $\pm$ 18,2	97,2 $\pm$ 20,8
DFPx 10 ⁻²	A	91,7 $\pm$ 29,8 c	111,3 $\pm$ 30,2 c	116,9 $\pm$ 27,9 c	121,7 $\pm$ 30,1 c	125,0 $\pm$ 29,3 c
	H	b 116,6 $\pm$ 30,5 a	b 148,1 $\pm$ 39,0 *	b 153,4 $\pm$ 38,4 *	b 160,6 $\pm$ 37,1 *	b 168,0 $\pm$ 38,6 *
	U	138,8 $\pm$ 34,6	168,3 $\pm$ 34,4	174,8 $\pm$ 39,3	182,3 $\pm$ 40,7	191,4 $\pm$ 46,9

* = nicht signifikant, a = p < 0,05, b = p < 0,005, c = p < 0,0005; Symbole links der Zahlenreihen: Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander; Symbole rechts der Zahlenreihen: Vergleich der unbehandelten Hypertoniker mit den behandelten.

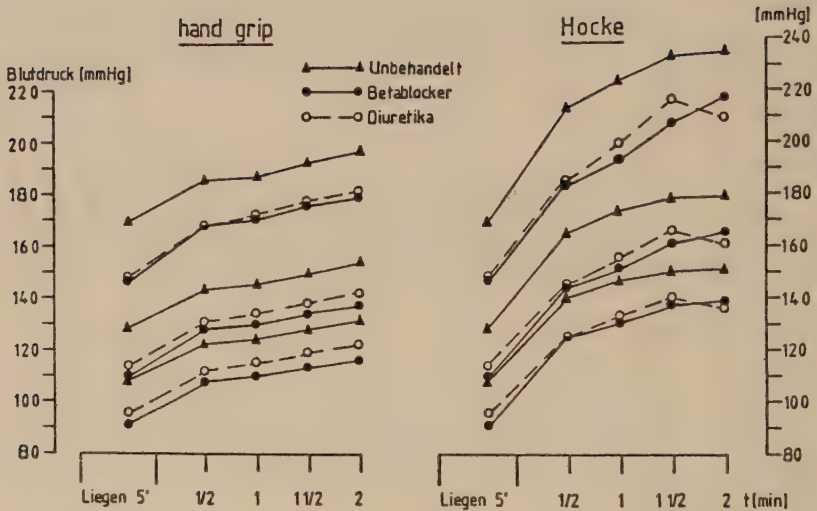


Abbildung 4: Verhalten von systolischem Druck, diastolischem Druck und mittlerem arteriellen Druck nach fünf Minuten Ruhe im Liegen sowie während isometrischer Belastung mittels Handgrip (links) und Skihocke (rechts) über je zwei Minuten bei jeweils 17 Hypertonikern unter Beta-blocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und bei 10 unbehandelten Hypertonikern.

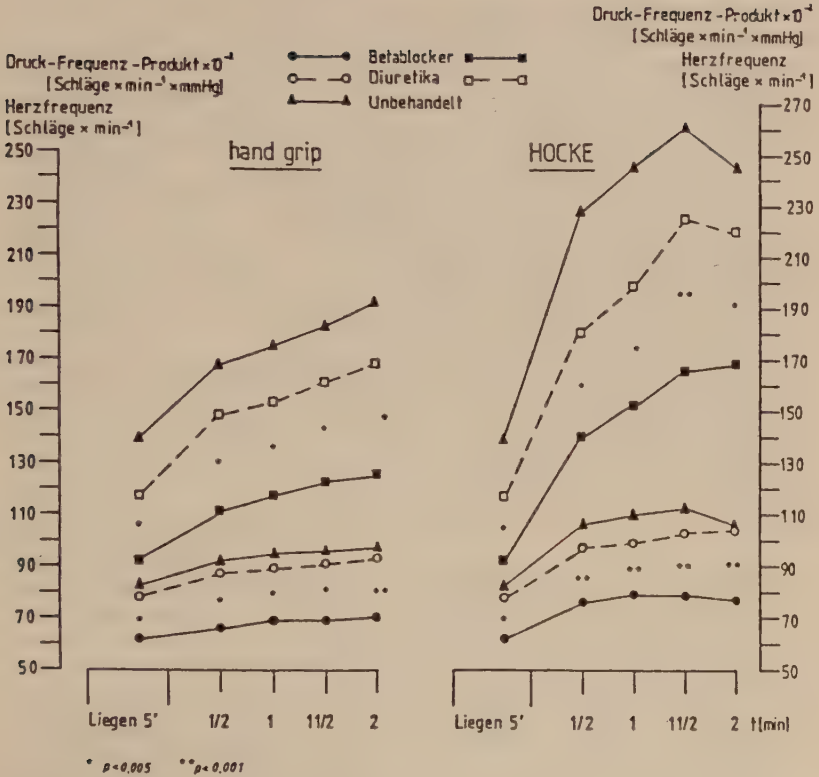


Abbildung 5: Verhalten von Herzfrequenz und Druck-Frequenz-Produkt nach fünf Minuten Ruhe im Liegen sowie während isometrischer Belastung mittels Handgrip (links) und Skihocke (rechts) über je zwei Minuten bei jeweils 17 Hypertonikern unter Betablocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und bei 10 unbehandelten Hypertonikern.

Die Herzfrequenz wurde erwartungsgemäß auch unter statischer Belastung lediglich durch den Betablocker signifikant gesenkt. Nach zwei Minuten Handgrip erreichten die Betablockerpatienten 70 Schläge pro Minute, die Diuretikapatienten 93 und die unbehandelten Patienten 97 Schläge pro Minute. Nach zwei Minuten Hocktest wurde unter Atenololbehandlung eine Herzfrequenz von 77, unter Hydrochlorothiazidbehandlung 104 und in der Kontrollgruppe 105 Schläge pro Minute gemessen.

In ähnlicher Weise wie die Herzfrequenz verhielt sich das Druck-Frequenz-Produkt. Es wurde vom Betablocker zu allen Zeiten des statischen Belastungsversuchs signifikant gesenkt, sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch im Vergleich zur Diuretikagruppe. Unter Hydrochlorothiazidbehandlung ergaben sich lediglich nach einer halben und nach einer Minute Skihocke signifikant niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe. Nach zwei Minuten Handgrip betrug das Druck-Frequenz-Produkt in der Betablockergruppe 12500 Schläge x mmHg / Minute, in der Diuretikagruppe 16800 und in der Kontrollgruppe 19140, nach zwei Minuten Hocke 16750 unter Atenololbehandlung, 21850 unter Hydrochlorothiazidbehandlung und 24580 Schläge x mmHg / Minute in der Gruppe der Unbehandelten.

3.4. Dynamische Belastung

Im Gegensatz zur statischen Belastung wurde während dynamischer Belastung der systolische Druck lediglich durch Atenolol zu allen Zeitpunkten der Ergometeruntersuchung signifikant gesenkt im Vergleich zu dem unbehandelten Kollektiv. Bei den Belastungsstufen von 70 bis 100 Watt unterschritten die in der Betablockergruppe gemessenen systolischen Blutdruckwerte auch diejenigen in der Diuretikagruppe signifikant. Unter Hydrochlorothiazidbehandlung ergaben sich im Vergleich zu den unbehandelten Patienten zwar niedrigere systolische Werte; sie lagen jedoch nur bei 50, 60 und 80 Watt signifikant unter denen in der Kontrollgruppe.

Der diastolische Blutdruck hingegen wurde von beiden Medikamenten gleich gut gesenkt. Abgesehen von der 50-Watt-Stufe lagen die diastolischen Druckwerte in beiden Behandlungsgruppen signifikant unter denen der Kontrollgruppe und unterschieden sich nicht signifikant beim Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander. Ebenso verhielt es sich mit dem mittleren arteriellen Druck; die Werte lagen in beiden Behandlungsgruppen bei allen Belastungsstufen signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe, unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Nach sechs Minuten ergometrischer Belastung ergab sich in der Betablockergruppe ein Blutdruck von 186 / 107 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Druck von 134 mmHg, in der Diuretikagruppe ein Druck von 214 / 110 mmHg bzw. von

Tabelle 8: Systolischer Druck (SD), diastolischer Druck (DD), mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (HF) und Druck-Frequenz-Produkt (DFP) während Ruhe im Liegen sowie während dynamischer Belastung bei jeweils 17 Hypertonikern unter der Behandlung mit Atenolol (A) oder Hydrochlorothiazid (H) und 10 unbehandelten Hypertonikern (U). (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (Drücke in mmHg, Herzfrequenz in Schläge $\times \text{min}^{-1}$, Druck-Frequenz-Produkt $\times 10^{-2}$ in Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$.)

		Ergometrische Belastung						
		Ruhe	50 W	60 W	70 W	80 W	90 W	100 W
SD	A *	146,8 $\pm$ 23,7 a	156,8 $\pm$ 21,7 b	168,1 $\pm$ 26,4 b	174,3 $\pm$ 29,2 b	176,2 $\pm$ 27,2 c	180,2 $\pm$ 32,2 b	186,2 $\pm$ 29,5 b
	H	148,4 $\pm$ 13,4 c	168,9 $\pm$ 21,5 a	181,4 $\pm$ 21,7 a	194,5 $\pm$ 22,9 *	201,0 $\pm$ 23,4 a	207,0 $\pm$ 25,4 *	214,1 $\pm$ 23,9 *
	U	168,6 $\pm$ 13,5	186,2 $\pm$ 22,2	197,6 $\pm$ 22,1	209,0 $\pm$ 24,4	217,8 $\pm$ 24,9	220,2 $\pm$ 21,5	228,8 $\pm$ 24,6
DD	A *	91,2 $\pm$ 10,5 c	101,5 $\pm$ 10,6 b	103,7 $\pm$ 11,8 a	103,8 $\pm$ 13,8 a	105,0 $\pm$ 14,1 a	106,4 $\pm$ 15,3 a	107,3 $\pm$ 16,4 a
	H	96,4 $\pm$ 7,3 c	107,7 $\pm$ 10,0 *	106,9 $\pm$ 10,8 a	108,5 $\pm$ 10,8 a	108,8 $\pm$ 10,1 a	108,7 $\pm$ 10,7 a	109,8 $\pm$ 9,7 a
	U	108,0 $\pm$ 6,6	113,8 $\pm$ 10,7	114,8 $\pm$ 12,0	117,6 $\pm$ 13,3	118,2 $\pm$ 14,0	120,4 $\pm$ 12,6	122,2 $\pm$ 14,5
MAD	A *	109,7 $\pm$ 14,2 c	120,2 $\pm$ 13,1 b	125,1 $\pm$ 15,6 b	127,3 $\pm$ 18,2 b	128,6 $\pm$ 17,6 b	130,9 $\pm$ 20,0 b	133,6 $\pm$ 19,8 a
	H	113,7 $\pm$ 8,1 c	128,1 $\pm$ 12,1 a	131,7 $\pm$ 12,8 a	137,2 $\pm$ 13,0 a	139,5 $\pm$ 12,3 a	141,4 $\pm$ 12,8 a	144,6 $\pm$ 11,1 a
	U	128,1 $\pm$ 7,6	138,0 $\pm$ 13,0	142,4 $\pm$ 13,4	148,0 $\pm$ 15,8	151,4 $\pm$ 16,7	153,7 $\pm$ 14,8	157,8 $\pm$ 17,0
HF	A	61,9 $\pm$ 14,2 b	82,7 $\pm$ 12,6 c	89,5 $\pm$ 13,9 c	92,0 $\pm$ 13,3 c	94,5 $\pm$ 13,7 c	98,2 $\pm$ 14,5 c	102,4 $\pm$ 15,5 c
	H	78,2 $\pm$ 16,9 *	103,4 $\pm$ 16,3 *	111,7 $\pm$ 15,3 *	116,2 $\pm$ 15,4 *	121,4 $\pm$ 14,5 *	126,4 $\pm$ 14,2 *	131,5 $\pm$ 13,3 *
	U	82,3 $\pm$ 17,8	108,9 $\pm$ 14,9	117,8 $\pm$ 14,5	122,4 $\pm$ 14,9	127,6 $\pm$ 15,2	130,8 $\pm$ 16,3	131,7 $\pm$ 12,8
DFP $\times 10^{-2}$	A	91,7 $\pm$ 29,8 c	131,3 $\pm$ 31,9 c	151,7 $\pm$ 39,1 c	164,0 $\pm$ 41,9 c	167,8 $\pm$ 43,4 c	178,9 $\pm$ 50,5 c	192,6 $\pm$ 52,6 c
	H	116,6 $\pm$ 30,5 a	175,8 $\pm$ 41,9 *	204,0 $\pm$ 44,8 *	227,4 $\pm$ 47,7 *	245,0 $\pm$ 45,7 a	262,9 $\pm$ 49,1 *	282,3 $\pm$ 45,7 *
	U	138,8 $\pm$ 34,6	202,4 $\pm$ 35,8	233,3 $\pm$ 43,3	256,7 $\pm$ 49,6	278,7 $\pm$ 51,9	289,4 $\pm$ 56,0	301,6 $\pm$ 45,9

* = nicht signifikant, a = $p < 0,05$, b = $p < 0,005$, c = $p < 0,0005$; Symbole links der Zahlenreihen: Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander; Symbole rechts der Zahlenreihen: Vergleich der unbehandelten Hypertoniker mit den behandelten.

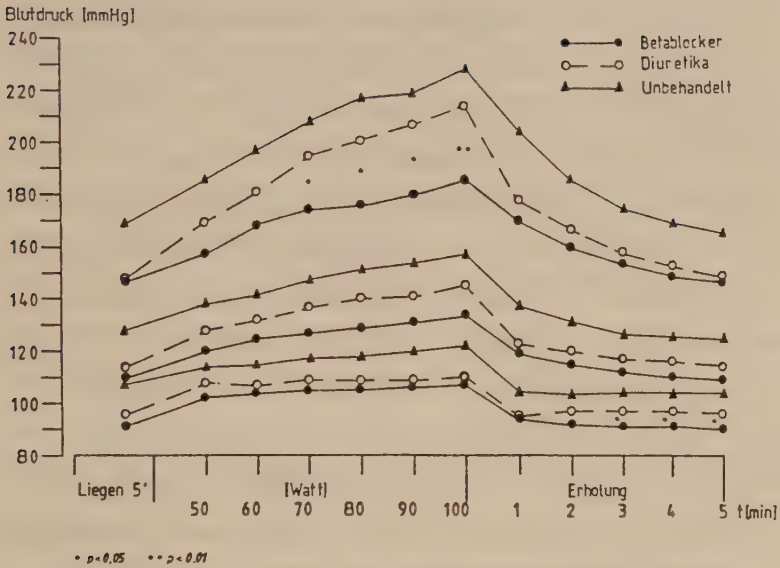


Abbildung 6: Verhalten von systolischem Druck, diastolischem Druck und mittlerem arteriellen Druck nach fünf Minuten Ruhe im Liegen, während ergometrischer Belastung mit 50 bis 100 Watt über sechs Minuten sowie während einer fünfminütigen Erholungsphase im Liegen bei jeweils 17 Hypertonikern unter Betablocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und bei 10 unbehandelten Hypertonikern.

145 mmHg und in der Kontrollgruppe ein Druck von 229 / 122 mmHg bzw. von 158 mmHg.

Wie schon bei den vorausgegangenen Untersuchungsabschnitten hatte auch während dynamischer Belastung nur der Betablocker Einfluß auf die Herzfrequenz. Sie lag in der Atenololgruppe bei allen Belastungsstufen signifikant niedriger als in der Diuretika- und der Kontrollgruppe. In gleicher Weise verhielt es sich mit dem Druck-Frequenz-Produkt; die Werte der Betablockergruppe unterschritten sowohl diejenigen der Diuretikagruppe als auch die der Vergleichsgruppe signifikant. Unter Hydrochlorothiazidbehandlung ergaben sich zwar niedrigere Werte als bei den unbehandelten Patienten; lediglich unter der Belastung mit 80 Watt war der Unterschied jedoch statistisch signifikant. Nach sechs Minuten Ergometrie erreichten die Betablockerpatienten 102 Schläge pro Minute sowie 19260 Schläge x mmHg / Minute, die Diuretikapatienten 132 und 28230 und die Unbehandelten 132 Schläge pro Minute sowie 30160 Schläge x mmHg / Minute.

3.5. Erholungsphase

Nach Beendigung der Ergometerbelastung sanken die Blutdruckwerte in allen drei Patientengruppen rasch ab, so daß im Verlauf der fünfminütigen Erholungsphase die Ausgangswerte wieder erreicht wurden. Verglichen mit der Kontrollgruppe senkten beide Medikamente den systolischen und mittleren arteriellen Druck signifikant während der Erholungsphase; die in beiden Behandlungsgruppen gemessenen

Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Der diastolische Druck lag bis fünf Minuten nach Belastung in der Betablockergruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und nach drei, vier und fünf Minuten auch signifikant niedriger als in der Diuretikagruppe. Hydrochlorothiazid senkte, abgesehen von der zweiten Erholungsminute, auch in dieser Versuchsphase den diastolischen Druck signifikant im Vergleich zu den unbehandelten Patienten. Fünf Minuten nach Belastungsende bestand in der Betablockergruppe ein Blutdruck von 147 / 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Druck von 109 mmHg, in der Diuretikagruppe ein Druck von 149 / 96 mmHg bzw. 114 mmHg und in der Kontrollgruppe von 166 / 104 mmHg bzw. 125 mmHg.

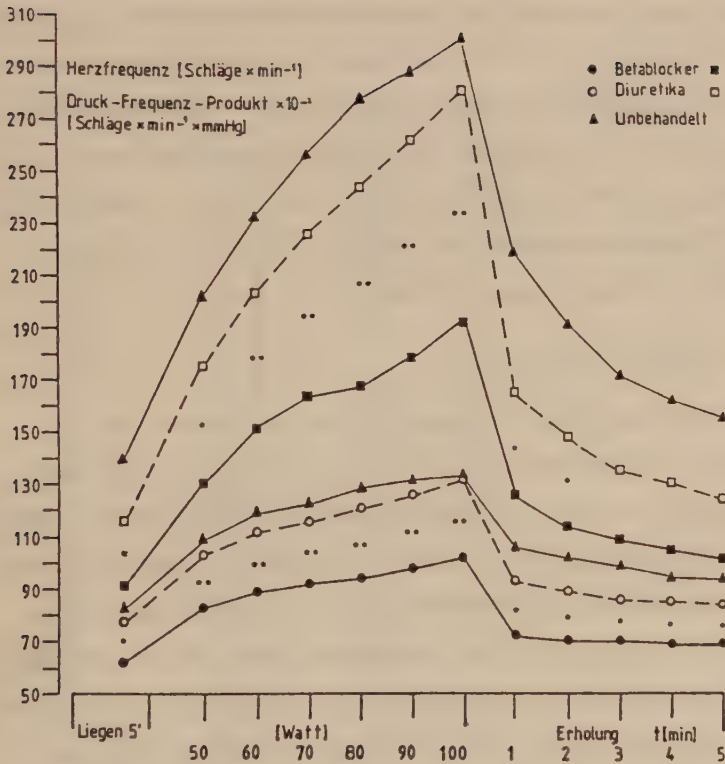
Die Herzfrequenz sank nach Beendigung des Belastungsversuchs langsamer ab als die Blutdruckwerte. Nach fünf Minuten Erholung lag die Herzfrequenz in der Betablockergruppe noch um 7, in der Diuretikagruppe um 6 und in der Kontrollgruppe um 12 Schläge pro Minute über den Ausgangswerten. Während der Erholungsphase lagen die Werte der mit Atenolol behandelten Patienten signifikant unter denen der Diuretika- und der Vergleichsgruppe. Unter Hydrochlorothiazidbehandlung bestanden zwar niedrigere Werte als bei den unbehandelten Patienten, die Differenz war jedoch nicht statistisch signifikant.

Auch das Druck-Frequenz-Produkt lag in allen Patientengruppen noch nach fünf Minuten Erholung höher als bei Beginn des Belastungsversuchs. In beiden Behandlungsgruppen ergaben sich signifikant niedrigere Werte als in

Tabelle 9: Systolischer Druck (SD), diastolischer Druck (DD), mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (HF) und Druck-Frequenz-Produkt (DFP) während Ruhe im Liegen und während Erholung nach Belastung bei jeweils 17 Hypertonikern unter der Behandlung mit Atenolol (A) oder Hydrochlorothiazid (H) und 10 unbehandelten Hypertonikern (U). (Nittelwerte $\pm$ Standardabweichung (Drücke in mmHg, Herzfrequenz in Schläge $\times \text{min}^{-1}$, Druck-Frequenz-Produkt $\times 10^{-2}$ in Schläge $\times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}$.)

		Erholung nach Belastung					
		Ruhe	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
SD	A	146, 8 [±] 23, 7 a	170, 2 [±] 24, 2 b	160, 4 [±] 20, 0 b	153, 5 [±] 21, 2 a	149, 0 [±] 16, 8 b	146, 7 [±] 16, 3 b
	H	148, 4 [±] 13, 4 c	177, 6 [±] 18, 8 b	166, 6 [±] 18, 1 a	157, 6 [±] 16, 3 a	153, 1 [±] 16, 4 a	148, 7 [±] 14, 7 b
	U	168, 6 [±] 13, 5	204, 6 [±] 22, 8	187, 2 [±] 20, 5	174, 7 [±] 19, 9	170, 4 [±] 16, 6	166, 0 [±] 15, 5
DD	A	91, 2 [±] 10, 5 c	93, 6 [±] 9, 8 a	92, 3 [±] 7, 8 b	90, 8 [±] 7, 5 c	90, 7 [±] 6, 7 c	90, 0 [±] 7, 4 c
	H	96, 4 [±] 7, 3 c	95, 1 [±] 9, 2 a	97, 1 [±] 9, 1 *	97, 0 [±] 9, 4 a	97, 4 [±] 9, 1 a	96, 1 [±] 8, 4 a
	U	108, 0 [±] 6, 6	104, 6 [±] 11, 9	102, 8 [±] 10, 0	103, 8 [±] 9, 8	103, 8 [±] 7, 5	104, 2 [±] 9, 6
MAD	A	109, 7 [±] 14, 2 c	119, 2 [±] 13, 6 b	115, 0 [±] 11, 1 b	111, 7 [±] 10, 9 b	110, 2 [±] 9, 5 c	108, 9 [±] 9, 7 c
	H	113, 7 [±] 8, 1 c	122, 6 [±] 9, 8 b	120, 3 [±] 10, 1 a	117, 2 [±] 10, 3 a	116, 0 [±] 10, 2 a	113, 7 [±] 9, 3 a
	U	128, 1 [±] 7, 6	137, 9 [±] 14, 6	130, 9 [±] 12, 8	127, 4 [±] 12, 6	126, 0 [±] 9, 9	124, 8 [±] 11, 0
HF	A	61, 9 [±] 14, 2 b	73, 4 [±] 13, 6 c	70, 7 [±] 13, 1 c	70, 2 [±] 12, 1 c	69, 8 [±] 12, 3 c	69, 2 [±] 11, 5 c
	H	78, 2 [±] 16, 9 *	93, 0 [±] 23, 2 *	88, 8 [±] 21, 7 *	85, 9 [±] 20, 3 *	85, 2 [±] 19, 5 *	83, 8 [±] 18, 6 *
	U	82, 3 [±] 17, 8	106, 9 [±] 16, 7	101, 6 [±] 16, 2	97, 7 [±] 17, 3	94, 8 [±] 16, 3	94, 1 [±] 13, 9
DFP x 10 ⁻²	A	91, 7 [±] 29, 8 c	125, 9 [±] 33, 2 c	114, 3 [±] 28, 8 c	108, 6 [±] 26, 6 c	104, 8 [±] 25, 5 c	102, 1 [±] 23, 0 c
	H	116, 6 [±] 30, 5 a	166, 4 [±] 49, 5 a	148, 7 [±] 42, 1 a	135, 9 [±] 37, 8 a	130, 9 [±] 36, 5 a	125, 0 [±] 32, 5 a
	U	138, 8 [±] 34, 6	219, 4 [±] 47, 5	190, 8 [±] 42, 8	170, 9 [±] 40, 4	161, 7 [±] 35, 0	156, 0 [±] 28, 0

* = nicht signifikant, a = $p < 0,05$, b = $p < 0,005$, c = $p < 0,0005$; Symbole links der Zahlenreihen: Vergleich der Behandlungsgруппen untereinander; Symbole rechts der Zahlenreihen: Vergleich der unbehandelten Hypertoniker mit den behandelten.



* $p < 0,01$ ** $p < 0,001$

Abbildung 7: Verhalten von Herzfrequenz und Druck-Frequenz-Produkt nach fünf Minuten Ruhe im Liegen, während ergometrischer Belastung mit 50 bis 100 Watt über sechs Minuten sowie während einer fünfminütigen Erholungsphase im Liegen bei jeweils 17 Hypertonikern unter Betablocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und bei 10 unbehandelten Hypertonikern.

der Kontrollgruppe, ab der dritten Erholungsminute fand sich bezüglich des Druck-Frequenz-Produktes kein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Fünf Minuten nach Belastungsende bestand in der Beta-blockergruppe eine Herzfrequenz von 69 Schlägen pro Minute und ein Druck-Frequenz-Produkt von 10210 Schläge x mmHg / Minute, in der Diuretikagruppe von 84 sowie 12500 und in der Vergleichsgruppe von 94 Schlägen pro Minute sowie 15600 Schläge x mmHg / Minute.

3.6. Blutzuckerspiegel

Atenolol und Hydrochlorothiazid beeinflussten den Blutzucker aus statistischer Sicht nicht signifikant unterschiedlich. Auch im Vergleich zu den unbehandelten Hypertonikern ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die Werte lagen unter Hydrochlorothiazidbehandlung jedoch sowohl vor als auch nach Belastung höher als in den beiden anderen Patientengruppe. Vor Belastung wurden in der Betablockergruppe 81 mg / dl, in der Diuretikagruppe 87 mg / dl und in der Kontrollgruppe 80 mg / dl gemessen, nach Belastung in der Betablocker- und der Vergleichsgruppe 78 mg / dl und in der Diuretikagruppe 81 mg / dl.

3.7. Elektrokardiogramm

Bei dreien der untersuchten Patienten trat eine Extrasystolie auf, zwei davon wurden mit Hydrochlorothiazid, einer mit Atenolol behandelt. Bei einem der betroffenen Diuretikapatienten lag ein grenzwertiger Serumkaliumspiegel von 3,5 mval / l vor. In diesem Fall handelte

Tabelle 10: Blutzuckerspiegel [mg/dl] vor und nach Belastung bei jeweils 17 Hypertonikern unter Betablocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und bei 10 unbehandelten Hypertonikern (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung).

	Betablockerggruppe	Diuretikagruppe	Kontrollgruppe
vor Belastung	80,6 $\pm$ 16,6 *	87,0 $\pm$ 15,5 *	80,2 $\pm$ 10,0 *
nach Belastung	77,6 $\pm$ 15,6 *	81,2 $\pm$ 14,5 *	77,9 $\pm$ 7,3 *

* = nicht signifikant

es sich um 150 supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und 16 ventrikuläre Extrasystolen (VES). Davon traten während der Ruhephase 72 SVES und 7 VES, während des Orthostaseversuchs 52 SVES und 6 VES und während der Belastungsphasen 56 SVES und 3 VES auf. Im Mittel errechnete sich eine Häufigkeit von 4,9 Extrasystolen pro Minute. Bei einem Serumkalium von 4,0 mval / l fanden sich im EKG des anderen Diuretikapatienten 61 ausschließlich ventrikuläre Extrasystolen, davon 11 in Ruhe, 18 während Orthostase und 32 unter Belastung. In Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum ergab sich ein Mittelwert von 1,8 Extrasystolen pro Minute. Das EKG des betroffenen Beta-blockerpatienten wies 110 ventrikuläre Extrasystolen auf, davon 38 in Ruhe, 55 während Orthostase und 17 unter Belastung. Im Mittel fanden sich 3,2 Extrasystolen pro Minute bei einem Serumkaliumspiegel von 4,4 mval / l. Zwei Patienten unter Atenololtherapie hatten Veränderungen der ST-Strecke im Ruhe-EKG. Im ersten Fall lagen eine horizontale Senkung der ST-Strecke um 0,1 mV und eine T-Negativierung in V_{4-6} vor. Beide Veränderungen besserten sich unter isometrischer Belastung und verschwanden nahezu unter ergometrischer Belastung. Der zweite Patient wies eine descendierende ST-Streckensenkung von 0,4 bis 0,5 mV mit präterminaler T-Negativierung in V_{5-6} auf. Diese Veränderungen besserten sich unter beiden Belastungsformen. Keiner der beschriebenen Patienten gab in Ruhe oder während Belastung stenokardische Beschwerden an.

3.8. Subjektive Beschwerden und Leistungsfähigkeit

Während des Orthostaseversuchs gaben unmittelbar nach dem Aufstehen in der Betablockergruppe vier Patienten, in der Diuretikagruppe drei Patienten und in der Kontrollgruppe zwei Patienten leichten Schwindel an.

Die einzelnen Belastungstests über den vorgesehenen Zeitraum hinweg auszuführen, waren nicht alle der untersuchten Probanden in der Lage. Der Hocktest wurde von allen 34 behandelten Patienten eine Minute lang durchgehalten; eineinhalb Minuten erreichten in jeder Behandlungsgruppe 16 Patienten. Die vorgesehenen zwei Minuten Skihocke wurden unter Atenololbehandlung von nur 12 und unter Hydrochlorothiazidbehandlung von nur 11 Patienten erreicht. Alle 10 unbehandelten Hypertoniker bewältigten beim Hocktest eineinhalb Minuten, zwei Minuten erreichten nur 7 Personen. Als Grund für den Abbruch nannten in der Betablockergruppe 2 Patienten Schmerzen in den Beinen und nach eineinhalb Minuten 3 Patienten Erschöpfung. In der Diuretikagruppe klagte 1 Patient nach einer Minute Skihocke über Schmerzen in den Beinen; nach eineinhalb Minuten mußten 5 Probanden den Hocktest wegen Ermüdung beenden. Ebenfalls nach eineinhalb Minuten äußerte in der Kontrollgruppe 1 Patient Schmerzen in den Beinen, 2 Patienten klagten über allgemeine Erschöpfung.

Der isometrische Belastungstest mittels Handgrip wurde von allen 44 Probanden die volle Dauer von zwei Minuten ausgeführt; Beschwerden traten nicht auf. Die mittlere Arbeitsleistung betrug in der Betablockergruppe 14,0 kp,

in der Diuretikagruppe 15,3 kp und in der Kontrollgruppe 13,8 kp. Die genannten Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Bei der Ergometerbelastung wurde die 60-Watt-Stufe von allen 44 Probanden erreicht. Unter Atenololbehandlung bewältigten 16 Patienten 70 Watt und 14 Patienten die weiteren Belastungsstufen bis 100 Watt. Die mit Hydrochlorothiazid behandelten Hypertoniker führten den dynamischen Belastungstest alle bis 100 Watt durch. Alle unbehandelten Probanden erreichten auf dem Ergometer die 80-Watt-Stufe, 9 Patienten die 90-Watt- und 7 die 100-Watt-Stufe. In der Betablockergruppe war bei der 60-Watt-Stufe die Ursache des vorzeitigen Abbruchs ein Oberschenkelkrampf; bei 70 Watt traten in zwei Fällen Schmerzen in den Beinen auf. In der Kontrollgruppe gaben 3 Patienten als Grund für die vorzeitige Beendigung der dynamischen Belastungsuntersuchung allgemeine Erschöpfung an.

Nach Abschluß der Ergometerbelastung äußerte in jeder Patientengruppe jeweils 1 Proband leichten Schwindel; in der Kontrollgruppe klagte 1 Patient über Kopfschmerzen.

Tabelle 11: Leistungsfähigkeit von jeweils 17 Hypertonikern unter Betablocker- (Atenolol) oder Diuretikabehandlung (Hydrochlorothiazid) und von 10 unbehandelten Hypertonikern (Kontrollgruppe) während der einzelnen Belastungstests (n = Anzahl, m = Mittelwert, W = Watt).

	Betablockerggruppe	Diuretikagruppe	Kontrollgruppe
Hocke 1/2 min	n = 17	n = 17	n = 10
Hocke 1 min	n = 17	n = 17	n = 10
Hocke 1 1/2 min	n = 16	n = 16	n = 10
Hocke 2 min	n = 12	n = 11	n = 7
Handgrip 1/2-2 min (Leistung (m))	n = 17 14,0 kp	n = 17 15,3 kp	n = 10 13,8 kp
Ergometrie 50 W	n = 17	n = 17	n = 10
Ergometrie 60 W	n = 17	n = 17	n = 10
Ergometrie 70 W	n = 16	n = 17	n = 10
Ergometrie 80 W	n = 14	n = 17	n = 10
Ergometrie 90 W	n = 14	n = 17	n = 9
Ergometrie 100 W	n = 14	n = 17	n = 7

4. Diskussion

4.1. Methodik

4.1.1. Patientengut und Versuch

Mehrere Hypertonie-Interventionsstudien haben gezeigt, daß durch medikamentöse Blutdrucksenkung die Morbidität und Mortalität bei Hochdruckkranken vermindert wird (8, 30, 36, 37, 63, 72, 75, 73, 79). Als übereinstimmendes Ergebnis zeigt sich ein günstiger Einfluß der Therapie auf tödliche und nicht tödliche cerebrovasculäre Insulte und die cardiovasculäre Mortalität. Eine Reduzierung der Folgen der Koronaren Herzkrankheit findet sich, abgesehen von der Berglundstudie (8), nur in einem Ausmaß von 11 bis 15 Prozent. Die letztgenannte Studie weist jedoch methodische Mängel auf; die Patienten waren nicht randomisiert, außerdem wurde ein Teil der Kontrollgruppe antihypertensiv behandelt. In der Studie von Berglund et al. (8) ist eine Verminderung der tödlichen und nicht tödlichen Myocardinfarkte und des plötzlichen Herztodes um 48 Prozent nachweisbar. Da in letztgenannter Untersuchung im Gegensatz zu den anderen zitierten Hypertonie-Interventionsstudien überwiegend Betablocker (78 %) eingesetzt wurden, stellt sich die Frage, ob Betablocker neben der erwiesenen Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt (4, 29, 33, 38, 57, 82) auch eine kardioprotektive Wirkung bei Hypertonikern mit oder ohne koronare Herzkrankheit haben. Zur Beantwortung der Frage, ob eines der gebräuchlichen Antihypertensiva im Hinblick auf die Langzeitprognose vorzuziehen ist, sind

vergleichende, prospektive, kontrollierte Therapiestudien notwendig, an die hohe methodische Anforderungen gestellt werden müssen.

Da in letzter Zeit mehrfach von einem Antihypertensivum gefordert wird, daß es den Blutdruck nicht nur in Ruhe niedrig hält, sondern auch die überhöhten Anstiege in Belastungssituationen senkt, wurde vorliegende Untersuchung mit dem Ziel durchgeführt, bei Patienten mit essentieller Hypertonie die Wirkung eines Betarezeptorenblockers und eines Diuretikums unter verschiedenen Belastungsformen zu vergleichen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurden bestimmte Forderungen an die Versuchsplanung gestellt. Die Patientenkollektive sollten bezüglich Alter, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Zusatzmedikation klar definiert sein und den einzelnen Behandlungsgruppen nach Zufallskriterien zugeteilt werden. Die Wirkung von Betablockern und Diuretika sollte nur nach Langzeitbehandlung beurteilt werden, da sich nach Gabe von Antihypertensiva eine hämodynamische Stabilisierung vielfach erst langfristig einstellt (11, 12, 50, 71). Der Ausgangs-Blutdruck unter Behandlung sollte im Liegen und Stehen gleich sein, um zu gewährleisten, daß äquieffektive Dosen verglichen werden. Belastungsart und -stärke sollten Alltagsbedingungen nahekommen, d. h. neben dynamischen sollten auch statische Belastungsformen, die Bestandteil vieler alltäglicher Tätigkeiten sind, überprüft werden. Alle genannten methodischen Voraussetzungen wurden bisher von keiner Studie erfüllt. Vergleichende Untersuchungen

liegen von Lamid et al. (45), Lee et al. (46) und Reuben et al. (65) vor. Sie beschränken sich jedoch entweder auf dynamische (46) oder auf statische Belastungen (45, 65), auch wurde in keiner der genannten Studien ein Betablocker mit einem Diuretikum verglichen. Diese Medikamentengruppen wurden zwar in zwei Arbeiten von Franz (21, 25) gegenübergestellt, jedoch nur unter Ergometerbelastung im nicht-randomisierten Vergleich. Eine der Studien (25) verglich keine äquieffektiven Dosen, da der Ruheblutdruck von beiden Medikamenten unterschiedlich stark gesenkt wurde, nämlich vom Betablocker im Liegen um 24,6 / 18,3 mmHg und im Stehen um 27,9 / 18,1 mmHg, vom Diuretikum im Liegen nur um 12,3 / 9,0 mmHg und im Stehen nur um 13,1 / 10,0 mmHg. Wenn aber der Ruheblutdruck unterschiedlich herabgesetzt wird und der Ausgangsblutdruck verschieden ist, ist ein aussagekräftiger Vergleich über die Beeinflussung der belastungsbedingten Blutdruckanstiege nicht möglich. In der vorliegenden Studie wurde versucht, alle geforderten Voraussetzungen für eine Gegenüberstellung von zwei Antihypertensiva unter Alltagsbelastung zu erfüllen. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden klar definiert. Bezüglich der Risikoeinteilung, der körperlichen Eigenschaften, der Meßparameter bei Behandlungsbeginn und der Behandlungsdauer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen, so daß von der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive ausgegangen werden kann. Die Zusatzmedikation an Antihypertensiva war in beiden Behandlungsgruppen gleich. Zusätzlich zum Beta-

blocker bzw. zum Diuretikum erhielten in jeder Gruppe jeweils fünf Patienten die gleiche Dosis von Dihydralazin (jeweils drei Patienten 150 mg, ein Patient 75 mg und ein Patient 50 mg). Spironolacton wurde in jeder der beiden Gruppen an einen Patienten verabreicht (150 bzw. 75 mg). Nach einer Langzeitbehandlung von mindestens 12 Wochen senkten die beiden Antihypertensiva den Ruhedruck ohne statistisch signifikanten Unterschied: im Liegen um 17,5 / 17,1 mmHg bzw. 14,7 / 12,0 mmHg; im Stehen lag der Blutdruck unter Atenololbehandlung um 23,6 / 17,0 mmHg und unter Hydrochlorothiazidbehandlung um 24,3 / 12,5 mmHg niedriger als in der unbehandelten Vergleichsgruppe.

Der Versuchsplan beinhaltet dynamische und statische Belastungen. Für isometrische Belastungen wurde das allgemein gebräuchliche Handgrip-Gerät benutzt (42, 74). Bei dieser Methode wird jedoch nur eine kleine Muskelgruppe beansprucht, die schnell ermüdet und deshalb keine hohe isometrische Belastung erlaubt, wie sie im Alltag, vor allem im Arbeitsleben, z. B. beim Schieben, Schippen, Arbeiten in gebückter Stellung oder beim Tragen schwerer Lasten vorkommt. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich zum üblichen Handgrip-Versuch die von Zerzawy (84) eingeführte Skihocke übernommen. Sie belastet große Muskelgruppen und führt zu einem hohen Blutdruckanstieg. Eine weitgehende Standardisierung dieser Belastungsform kann erreicht werden durch eine genaue Beobachtung und gegebenenfalls eine Korrektur der Stellung des Probanden. Bei der dynamischen Belastung wurden die Patienten nicht

maximal belastet, vielmehr nur mittlere Bereiche gewählt, die am ehesten den Alltagstätigkeiten entsprechen. Außerdem können mittlere Belastungsstufen von den meisten Probanden ausgeführt werden und individuelle, trainingsbedingte Leistungsunterschiede spielen eine geringere Rolle. Weitere Bedeutung kommt der Wahl der Belastungsstufe zu, wenn der Blutdruck indirekt gemessen wird (siehe unten). Ein weiterer Vorteil der mittleren Belastungsstufen ist die gute Steuerbarkeit des Versuchsablaufs, d. h. exzessive Blutdruckanstiege oder stenokardische Beschwerden können frühzeitig erkannt und der Versuch gegebenenfalls abgebrochen werden.

4.1.2. Meßmethoden

4.1.2.1. Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte auskultatorisch nach der Methode von Riva-Rocci und Korotkoff. Entsprechend der Empfehlung der "Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks" (13) wurde der diastolische Druck bei Phase V, d. h. bei völligem Verschwinden der Korotkoff'schen Geräusche, abgelesen.

Die Frage, ob die unter körperlichen Belastungen indirekt ermittelten Blutdruckwerte die tatsächlichen, intraarteriell herrschenden Druckverhältnisse wiedergeben, ist in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach untersucht worden. Die Zuverlässigkeit des auskultatorisch ermittelten systolischen Drucks wurde dabei als gut bis zufriedenstellend befunden (2, 32, 41, 43, 53, 56). Umstritten ist dagegen

die Verlässlichkeit des indirekt gemessenen diastolischen Blutdrucks. Der Ruhedruck wird im Vergleich mit direkter intraarterieller Messung meist zu hoch bestimmt, signifikante Unterschiede fanden sich jedoch lediglich bei Matthes et al. (53), wo der diastolische Druck bei Phase IV abgelesen wurde, nicht hingegen beim Vergleich mit der heute allgemein üblichen Messung bei Phase V.

Unter dynamischer Belastung wurde der indirekt ermittelte diastolische Blutdruck, verglichen mit der intraarteriellen Messung, allgemein zu niedrig bestimmt (2, 32, 41, 53, 56), das gleiche gilt für die Erholungszeit unmittelbar nach Belastung (32, 43). Teilweise war der diastolische Druck nicht meßbar durch das Auftreten des sogenannten Nullphänomens, d. h. Hörbarkeit der Korotkoff'schen Geräusche bis zum Ende der Meßskala (41, 43, 53). Diese Erscheinung trat bei der vorliegenden Untersuchung in keinem Fall auf. Auch kam es während dynamischer Belastung zu keinem scheinbaren oder tatsächlichen Abfall des diastolischen Blutdrucks, sondern es war ein Druckanstieg zu verzeichnen.

Nach Anschütz (2) und Matthes et al. (53) ist die Unzuverlässigkeit des auskultatorisch ermittelten diastolischen Drucks abhängig von der Belastungsstärke, respektive der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Im Hinblick darauf könnte eine Erklärung für das Nichtauftreten des Nullphänomens bei der vorliegenden Untersuchung in der Wahl niedriger dynamischer Belastungsstufen zu finden sein, da bei dieser Belastungsform in erster Linie die

Herzfrequenz stark ansteigt und somit auch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Analog dazu erklären sich auch die auskultatorisch meßbaren hohen diastolischen Blutdruckanstiege unter statischer Belastung, wobei die Herzfrequenz im Vergleich zur dynamischen Belastung deutlich geringer ansteigt, also auch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes geringer ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zur Ermittlung des Blutdrucks unter Belastungsbedingungen die Auskultationsmethode hinreichende Genauigkeit bietet bei statischer Belastung und dynamischer in niedrigen Belastungsbereichen. Selbst wenn gewisse Abweichungen der indirekt ermittelten Werte von den tatsächlich intraarteriell herrschenden Druckverhältnissen angenommen werden müssen, hat dies für den Vergleich zweier Therapiemodalitäten keine Bedeutung, da bei standardisierten Meßbedingungen und sorgfältiger Durchführung verwertbare, d. h. vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

4.1.2.2. Druck-Frequenz-Produkt als Index des myokardialen Sauerstoffverbrauchs

Zur Bewertung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs wurde eine indirekte Methode gewählt, d. h. anhand leicht zugänglicher klinischer Indices der Sauerstoffverbrauch des Myokards beurteilt. Die positive Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern und dem myokardialen Sauerstoffverbrauch zeigte Rhode (66) bereits 1912 auf, indem er fand, daß "die Druckleistung (Pulszahl mal Pulsdruck) in

annähernd einfacher Proportion zum gleichzeitigen Sauerstoffverbrauch steht". Mit Ausnahme der Angaben von Sarnoff et al. (68) handelt es sich bei den Sauerstoffverbrauchsparametern aller hier zitierten Autoren um ein Produkt, in dem als Faktoren in jedem Fall die Herzfrequenz und eine Druckqualität enthalten sind. Über genaue Definition und Bezeichnung herrscht aber weitgehend Uneinigkeit. So werden einerseits verschiedene Produkte mit einem Terminus benannt und andererseits für dieselbe Definition verschiedene Bezeichnungen verwendet.

Am häufigsten wird das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck benutzt (3, 46, 54, 58, 62, 83). Die hierfür verwendeten Namen sind nicht einheitlich; so sprechen Franz (25) und Reiterer et al. (62) von "Doppelprodukt", Baller et al. (3) von "Pressure-Rate-Product" bzw. Lee et al. (46) von "Rate-Pressure-Product" und Zierzawy et al. (83) von "Druckfrequenzprodukt". Ein weiterer, häufig verwendeter Terminus ist der "Tension-Time-Index", womit Baller et al. (3) und Martin et al. (52) das Produkt aus Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und Auswurfzeit bezeichnen. Bei Sarnoff et al. (68) geht die Herzfrequenz nicht ein in die Berechnung des Tension-Time-Index, womit hier das Produkt aus mittlerem systolischem Druck und Systolendauer gemeint ist. Als weitere Variation findet sich bei Lund-Johansen (50) für das Produkt aus Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Druck die Bezeichnung "Pressure-Rate-Produkt".

Auf die herausragende Bedeutung der Herzfrequenz bei der

Berechnung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs-Parameters weist Zerzawy et al. (84) hin; sie wird auch allein als Sauerstoffverbrauchs-Parameter verwendet. Nach Nelson et al. (58) beträgt der Korrelationsfaktor der Herzfrequenz alleine 0,80. Bei Einbeziehung des systolischen Blutdrucks in den Sauerstoffverbrauchs-Parameter erhöht sich die Korrelation zum myokardialen Sauerstoffverbrauch. Für das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Druck beträgt der Korrelationsfaktor nach Nelson et al. (58) 0,88 und nach Baller et al. (3) 0,91. Eine weitere Verbesserung der Übereinstimmung besteht nach Baller et al. (3) bei Hinzunahme der Auswurfzeit; für den Tension-Time-Index (Herzfrequenz mal mittlerer systolischer Druck mal Auswurfzeit) errechnete er einen Korrelationsfaktor von 0,92.

Aufgrund der hohen Korrelation und der problemlosen Verfügbarkeit der erforderlichen Meßdaten wurde in der vorliegenden Arbeit als Index des myokardialen Sauerstoffverbrauchs das Produkt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz gewählt. Die Bezeichnung "Druck-Frequenz-Produkt" bietet sich an, da sie beschreibenden Charakter hat.

4.2. Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Belastungsuntersuchung wurden die Patienten durchschnittlich mit 144 mg Atenolol oder 71 mg Hydrochlorothiazid pro Tag behandelt. Zusätzlich erhielten in jeder Behandlungsgruppe jeweils fünf Personen 25 bis

150 mg Hydralazin und jeweils ein Patient 75 bzw. 150 mg Spironolacton. Unter dieser Therapie wurde der Blutdruck in beiden Behandlungsgruppen während Liegen und Stehen gleich gut gesenkt, verglichen mit dem unbehandelten Kollektiv. Auch zahlreiche andere Autoren zeigten bereits die äquieffektive antihypertensive Wirksamkeit von Beta-blockern und Diuretika unter Ruhebedingungen auf (6, 7, 10, 16, 21, 25, 81).

Unter Belastungsbedingungen ergab sich zwischen beiden Medikamenten ein Unterschied lediglich während dynamischer Belastung. Wie schon in anderen Untersuchungen senkte der Betablocker sowohl den systolischen als auch den diastolischen Druck signifikant bei mittleren Belastungsstufen (19, 21, 22, 23, 25, 28, 48, 50). Hydrochlorothiazid zeigte sich bei dieser Belastungsform Atenolol unterlegen bezüglich des systolischen Blutdrucks. Wie schon in Untersuchungen von Franz (21) und Lee et al. (46) gelang es unter Ergometerbelastung Hydrochlorothiazid nicht, den systolischen Druck signifikant zu senken. In der vorliegenden Arbeit wurden außerdem unter Hydrochlorothiazidbehandlung signifikant höhere systolische Druckwerte gemessen als unter Atenololtherapie. Bei einer Leistung von 100 Watt erreichte die Diuretikagruppe 214 mmHg und die Beta-blockergruppe 186 mmHg ($p < 0,05$). Im Vergleich zu einem unbehandelten Kollektiv konnte der systolische Druck bei mittlerer dynamischer Belastung durch Atenolol signifikant gesenkt werden ($p < 0,005$), nicht jedoch durch Hydrochlorothiazid.

Anders verhält es sich mit dem diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck bei dieser Belastungsform. Verglichen mit der unbehandelten Patientengruppe wurden diese Druckqualitäten auch in der Diuretikagruppe signifikant gesenkt. Die in beiden Behandlungsgruppen gemessenen diastolischen und mittleren arteriellen Druckwerte unterschieden sich voneinander nicht maßgeblich. Bei einer Ergometerbelastung von 100 Watt erreichte die Atenololgruppe einen diastolischen Druck von 107 mmHg bzw. einen mittleren arteriellen Druck von 134 mmHg, die Hydrochlorothiazidgruppe von 110 bzw. 145 mmHg und die Kontrollgruppe von 122 bzw. 158 mmHg ($p < 0,05$). Übereinstimmende Ergebnisse erbrachten bereits frühere Untersuchungen (21, 46, 49).

Der deutliche Unterschied in der antihypertensiven Wirkung von Betablockern und Diuretika, der sich bei der dynamischen Belastungsform zeigte, war unter statischer Belastung nicht zu beobachten. Beim Vergleich der Blutdruckwerte bestanden während des isometrischen Belastungsversuchs keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Verglichen mit dem unbehandelten Kollektiv zeigten sich bei hoher statischer Belastung einheitliche Ergebnisse bezüglich des systolischen Blutdrucks. Nach eineinhalb Minuten Skihocke war lediglich der Wert in der Betablockergruppe signifikant niedriger als der in der Kontrollgruppe. Nach zwei Minuten Skihocke hingegen lag der systolische Druck nur unter Diuretikabehandlung signifikant niedriger als bei den unbehandelten

Patienten. Zu allen anderen Zeiten des isometrischen Belastungsversuchs senkten beide Antihypertensiva sowohl den diastolischen und mittleren arteriellen Druck als auch den systolischen Blutdruck statistisch signifikant (siehe Tabellen 6 und 7).

Die Fähigkeit, den Blutdruck während des Handgrip-Versuchs signifikant zu senken, wurde sowohl für Betablocker (54, 65) als auch für Diuretika (45) bereits von anderen Autoren aufgezeigt. Untersuchungen, die beide Medikamente unter isometrischer Belastung vergleichen, liegen jedoch bisher nicht vor. Bei der Gegenüberstellung von Atenolol und Hydrochlorothiazid war in der vorliegenden Arbeit während statischer Belastung bezüglich des hypotensiven Effektes kein relevanter Unterschied zwischen beiden Medikamenten nachweisbar, im Gegensatz zur dynamischen Belastung.

Eine mögliche Erklärung für die verschiedenartige Beeinflussung des Blutdrucks durch Betablocker und Diuretika unter den beiden Belastungsformen ist einerseits in ihrem unterschiedlichen hämodynamischen Angriffspunkt zu sehen, andererseits im gegenläufigen Verhalten des peripheren arteriellen Gesamtwiderstands unter dynamischer und statischer Belastung. Während dynamischer Belastung verhält sich der periphere Widerstand auch bei Hochdruckkranken physiologisch, d. h. er sinkt ab (76). Unter isometrischer Belastung dagegen steigt bei Hypertonikern der periphere Widerstand an (14, 62, 67) im Gegensatz zu Normotonikern, wo er gleichbleibt (14, 34, 51, 52, 62). Hinzu kommt, daß die essentielle Hypertonie bereits unter

Ruhebedingungen durch eine Erhöhung des peripheren arteriellen Widerstands gekennzeichnet ist (34, 49, 62, 71). Diesen pathophysiologischen Gegebenheiten wirken die Diuretika entgegen, da ihr antihypertensiver Effekt auf einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes beruht (9, 11, 12, 49, 71, 76). Betablocker hingegen senken bei Langzeitbehandlung in erster Linie die Auswurfleistung des Herzens, während der periphere Widerstand unverändert bleibt oder sogar leicht ansteigt (27, 48, 50). Die antihypertensive Wirkung beider Therapieprinzipien ist unter Ruhebedingungen und bei statischer Belastung äquieffektiv. Unter dynamischer Belastung hingegen scheint aufgrund der physiologischerweise bereits weit gestellten Widerstandsgefäße das Wirkprinzip der Diuretika ungenügend zu sein.

Die bei der dynamischen Belastungsform bezüglich der antihypertensiven Wirkung bestehende Unterlegenheit der Diuretika gegenüber den Betablockern wurde schon mehrfach aufgezeigt (21, 46) und auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Die äquieffektive Wirksamkeit von Diuretika und Betablockern bei isometrischer Belastung, die Teil vieler alltäglicher Tätigkeiten ist, wurde bisher jedoch zuwenig berücksichtigt. In der vorliegenden Arbeit konnte klar herausgestellt werden, daß der Betablocker Atenolol dem Diuretikum Hydrochlorothiazid bei isometrischer Belastung - im Gegensatz zur dynamischen Belastung - in der Blutdruckwirkung nicht überlegen ist.

Ein Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen,

der sich in allen Untersuchungsabschnitten zeigte, ist die bradykardisierende Wirkung des Betablockers. Durch die Verminderung der Herzfrequenz war auch das Druck-Frequenz-Produkt zu allen Zeiten der Untersuchung signifikant niedriger als in der Diuretikagruppe. Die Eigenschaft des Betablockers, die Herzarbeit und damit den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu senken, muß als Vorzug dieses Medikaments angesehen werden. Diese Tatsache und die günstige Wirkung der Betablocker auf den systolischen Blutdruck unter dynamischer Belastung haben zu gelegentlichen Empfehlungen geführt, die Betablocker als Antihypertensiva der ersten Wahl anzusehen (21, 25). Für eine derartige Entscheidung müssen jedoch auch andere wichtige Kriterien berücksichtigt werden. Hier ist vor allem zu denken an teils ungünstige biochemische, endokrinologische und metabolische Veränderungen (7, 19, 64, 73, 80), die unter der Behandlung mit Betablockern oder Diuretika beobachtet werden und deren Dignität bei Langzeittherapie im Verhältnis zu den nachgewiesenen günstigen Folgen der Blutdrucksenkung nicht völlig geklärt sind. Auch die Bedeutung von subjektiv belästigenden Nebenwirkungen wie Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Kältegefühl an den Extremitäten oder Schlaflosigkeit darf nicht unterschätzt werden, da sie für die oft mangelhafte Patienten-Compliance ausschlaggebend sein können (35). Aus den genannten Gründen ist es verständlich, daß andere Autoren wegen anderer Kriterien die Diuretika den Betablockern vorziehen (6, 80). Eine Entscheidung zugunsten eines Antihypertensivums kann jedoch

nur aufgrund langfristiger, vergleichender Therapiestudien getroffen werden.

Bezüglich der objektiven und subjektiven Nebenwirkungen ergaben sich - soweit sie untersucht wurden - in der vorliegenden Arbeit keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Unter Orthostasebedingungen war bei keinem der drei Patientenkollektive ein unphysiologisches Kreislaufverhalten zu beobachten (69). Lediglich wurde in der Betablockergruppe, wie auch von Franz (17) beschrieben, der physiologische Herzfrequenzanstieg nach wenigen Minuten gebremst, ohne daß die Patienten jedoch vermehrt über Schwindel klagten.

Bei der Auswertung der Elektrokardiogramme fand sich bei zwei Diuretika- und einem Betablockerpatienten eine Extrasystolie zwischen 1,8 und 4,9 Extrasystolen pro Minute. Da in jedem der genannten Fälle eine Hypokaliämie als Ursache der Rhythmusstörung ausscheidet, läßt sich eine Beziehung dieses Befundes zur antihypertensiven Medikation nicht herstellen.

Bezüglich des Blutzuckers zeigten sich unter den vorliegenden Versuchsbedingungen keine statistisch abzusichernden Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Weder der Betablocker noch das Diuretikum beeinflussten den Blutzucker in signifikanter Weise, außerdem verschoben sie ihn nicht in pathologische Bereiche. Bemerkenswert ist jedoch, daß sowohl vor als auch nach dem Belastungsversuch die Werte in der Diuretikagruppe höher lagen als in den beiden anderen Patientengruppen, wo sich fast identische Blut-

zuckerwerte fanden, nämlich vor Belastung 80,6 bzw. 80,2 mg / dl und nach Belastung 77,6 bzw. 77,9 mg / dl. Obwohl die Unterschiede zu 87,0 und 81,2 mg / dl, die unter Diuretikatherapie gemessen wurden, nicht statistisch signifikant sind, kann trendmäßig die bereits mehrfach beschriebene diabetogene Wirkung der Diuretika (1) erkannt werden.

Bei der Auswertung der von den Probanden geäußerten Beschwerden fällt lediglich auf, daß immerhin drei von sieben Patienten der Betablockergruppe die Ergometerbelastung vorzeitig abbrechen mußten wegen Schmerzen in den Beinen bzw. eines Oberschenkelkrampfes. In der Diuretikagruppe kamen diese Beschwerden nicht vor.

Ob die antihypertensive Therapie Einfluß genommen hat auf die Leistungsfähigkeit der Patienten, kann nicht beurteilt werden, da vor Behandlungsbeginn kein Belastungsversuch durchgeführt wurde.

Eine Entscheidung für eines der hier diskutierten Antihypertensiva als Medikament der ersten Wahl ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich. Die Überlegenheit einer Substanz muß sich vielmehr an sogenannten harten Kriterien wie Reduktion der Sterblichkeit aus kardio-vaskulärer Ursache, der tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkte und der apoplektischen Insulte erweisen. Mit dieser Fragestellung wurden bisher drei großangelegte multizentrische, langfristige, vergleichende Therapiestudien durchgeführt (81, 85, 86). Mittlerweile

veröffentlicht wurden die Ergebnisse der International Prospective Primary Prevention-Studie (85) und der Studie des Medical Research Council (86). In Hinblick auf Gesamtmortalität und Entwicklung von typischen Hochdruckfolgeerkrankungen sind in beiden Studien langfristig keine Unterschiede zwischen Betablocker- und Diuretikabehandlung nachgewiesen worden. Bislang noch nicht abgeschlossen ist die Heart Attack Primary Prevention in Hypertension-Studie (81). Ob ihre Ergebnisse weiteren Aufschluß geben können über die aufgeworfene Frage der möglichen Überlegenheit eines Antihypertensivums, bleibt abzuwarten.

5. Zusammenfassung

Jeweils 17 Männer mit essentieller Hypertonie (42 bis 65 Jahre) wurden nach Zufallskriterien der Behandlung mit Atenolol oder Hydrochlorothiazid zugeteilt. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 53 bzw. 59 Wochen (mindestens 12 Wochen) wurden die Patienten einem Belastungstest unterzogen. Der Test beinhaltete Orthostase, zwei Minuten isometrische Belastung mittels Skihocke, zwei Minuten isometrische Belastung mittels Handgrip (33 Prozent der Maximalleistung) und sechs Minuten Fahrradergometrie (50 bis 100 Watt). Als Kontrollgruppe dienten 10 unbehandelte Hypertoniker. Während des Versuchs wurde laufend der Blutdruck gemessen und ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Vor und nach Belastung erfolgte eine Serumglukosebestimmung. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wurde indirekt beurteilt mit Hilfe des Druck-Frequenz-Produkts (Herzfrequenz mal systolischer Blutdruck).

Die Ausgangswerte und die körperlichen Daten der Patientengruppen unterschieden sich zu Versuchsbeginn nicht signifikant. Unter Ruhebedingungen und im Stehen waren beide Medikamente gleich wirksam in Bezug auf die Blutdrucksenkung. Kein statistisch signifikanter Unterschied im hypotensiven Effekt von Atenolol und Hydrochlorothiazid ergab sich auch unter statischer Belastung, wohl aber unter dynamischer Belastung, wo der systolische Druck in der Diuretikagruppe signifikant höher lag als in der Beta-blockergruppe. Eine mögliche Erklärung für die unterschied-

liche Blutdruckwirkung unter den beiden Belastungsformen ist der verschiedenartige hämodynamische Angriffspunkt beider Medikamente. Erwartungsgemäß wurde die Herzfrequenz und somit auch das Druck-Frequenz-Produkt nur durch den Betablocker signifikant gesenkt. Bei Auswertung der Serumglukosebestimmungen war die diabetogene Wirkung der Diuretika trendmäßig zu erkennen.

Der unter Betablockerbehandlung geringere Anstieg des systolischen Blutdrucks während dynamischer Belastung sowie der niedrigere myokardiale Sauerstoffverbrauch zu allen Untersuchungszeitpunkten können die Auswahl eines Antihypertensivums beeinflussen. Die Entscheidung für ein Hochdruckmedikament muß aber von sogenannten harten Kriterien wie Reduktion der Gesamtmortalität und Häufigkeit typischer Hypertoniefolgeerkrankungen abhängig gemacht werden. Aufgrund der Ergebnisse von zwei mittlerweile veröffentlichten multizentrischen, prospektiven, vergleichenden Therapiestudien (85, 86) konnten langfristig keine Unterschiede zwischen Betablocker- und Diuretikabehandlung nachgewiesen werden. Weitere Erkenntnisse können von der bisher noch nicht abgeschlossenen Heart Attack Primary Prevention in Hypertension-Studie (81) erhofft werden.

6. Literaturverzeichnis

1. AMERY, A., DE SCHAEPPDRYVER, A., for the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly: Antihypertensive therapy in patients above age sixty. In: Hypertension in the Young and Old. Edited by Gaddo Onesti, M.D. and Kwan Eun Kim, M.D.: 315-326 (1981)
2. ANSCHÜTZ, F.: Über die Zuverlässigkeit der auskultatorisch ermittelten Blutdruckwerte unter körperlicher Belastung. Fortschr. Med. 88: 1391-1394 (1970)
3. BALLER, D., SCHENK, H., STRAUER, B.E., HELDIGE, G.: Comparison of myocardial oxygen consumption indices in man. Clin. Cardiol. 3: 116-122 (1980)
4. B-Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. J. Amer. Med. Ass. 247: 1707-1714 (1982)
5. BECKER, H.J., KOBER, G.: Das Belastungs-EKG zur Objektivierung und zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung. Dtsch. Ärzteblatt 72: 2303-2308 (1975)
6. BERGLUND, G., ANDERSSON, O.: Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. Lancet I: 744-747 (1981)
7. BERGLUND, G., ANDERSSON, O.: Low doses of hydrochlorothiazide in hypertension. Antihypertensive and metabolic effects. Europ. J. Clin. Pharmacol. 10: 177-182 (1976)
8. BERGLUND, G., WILHELMSSEN, L., SANNERSTEDT, R., HANSSON, L., ANDERSSON, O., SIVERTSSON, R., WEDEL, H., WIKSTRAND, J.: Coronary heart-disease after treatment of hypertension. Lancet I: 1-5 (1978)

9. BRUMMELEN, P. van, MAN, A., SCHALEKAMP, M.: Haemodynamics during long-term thiazide treatment in essential hypertension: differences between responders and nonresponders. Clin. Sci. 57 (Suppl.5): 359s-362s (1979)
10. BURGHUBER, F., FIALA, W., FREITAG, A., KRÖTLINGER, M., PFLEGERL, W., RAINER, P., TÖNIES, H., TUTSCH, G., WINKLER, E.: Wirkung einer fixen Beta-Blocker-Thiazid-Kombination bei der Behandlung der Hypertonie, verglichen mit der Wirkung der Einzelkomponenten. Wien. Med. Wochenschr. 130: 222-226 (1980)
11. CONWAY, J., LAUWERS, P.: Haemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide. Circulation 21: 21-27 (1960)
12. CONWAY, J., PALMERO, H., ARBOR, A.: The vascular effect of the thiazide diuretics. Arch. Intern. Med. 111: 203-207 (1963)
13. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V.: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle. 6. Auflage (1984)
14. EWING, D.J., IRVING, J.B., KERR, F., KIRBY, B.J.: Static exercise in untreated systemic hypertension. Brit. Heart J. 35: 413-421 (1973)
15. EZRA, D., MOLHO, M., ROSENTHAL, T.: Atenolol in hypertension: a cardioselective drug. Chest 77: 662-665 (1980)
16. FAGARD, R., AMERY, A., PLAEN, J.F. de, LIJNEN, P., MISSOTTEN, A.: Relative value of beta-blockers and thiazides for initiating antihypertensive therapy. Acta Cardiologica, T. XXXI: 411-426 (1976)
17. FRANZ, I.W.: Ätiologie, klinische Symptomatik und Diagnostik orthostatischer Kreislaufregulationsstörungen. Ther. Gegenw. 117: 1199-1213 (1978)

18. FRANZ, I.W.: Das Elektrokardiogramm während ergometrischer Leistung. Med. Klin. 74: 896-907 (1979)
19. FRANZ, I.W., LOHMANN, F.W., KOCH, G., AGRAWAL, B., HOENLE, R.: Der Einfluß einer chronischen β -Rezeptorenblockade auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und deren hormonale Regulation bei Hochdruckkranken. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86: 905-908 (1980)
20. FRANZ, I.W., LOHMANN, F.W.: Die Bedeutung einer ergometrischen Untersuchung zur Beurteilung der antihypertensiven Therapie. Dtsch. Med. Wochenschr. 103: 1478-1481 (1978)
21. FRANZ, I.W.: Differential antihypertensive effect of acebutolol and hydrochlorothiazide/amiloride hydrochloride combination on elevated exercise blood pressures in hypertensive patients. Am. J. Cardiol. 46: 301-305 (1980)
22. FRANZ, I.W., LOHMANN, F.W.: The influence of a long-term cardioselective and noncardioselective beta-receptor-blockade on blood pressure, O_2 -uptake and carbohydrate metabolism. Ergometric investigations in hypertensive patients. Z. Kardiol. 68: 503-509 (1979)
23. FRANZ, I.W., LOHMANN, F.W.: Unterschiedlicher Einfluß einer chronischen, überwiegend β_1 -selektiven und β_1 - β_2 -Rezeptorenblockade auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Ergometrische Untersuchungen bei Hochdruckkranken. Klin. Wochenschr. 58: 1155-1161 (1980)
24. FRANZ, I.W.: Untersuchungen über das Blutdruckverhalten während und nach Ergometrie bei Grenzwerthypertonikern im Vergleich zu Normalpersonen und Patienten mit stabiler Hypertonie. Z. Kardiol. 68: 107-115 (1979)
25. FRANZ, I.W.: Vergleichende ergometrische Untersuchungen über die Wirkung von β -Rezeptorenblockern und Diuretika und deren Kombination auf den Blutdruck und das Doppelprodukt bei Hochdruckkranken. Z. Kardiol. 71: 129-137 (1982)

26. FREYSCHUSS, U.: Elicitation of heart rate and blood pressure increase on muscle contraction.
J. Appl. Physiol. 28: 758-761 (1970)
27. FROHLICH, E.D., TARAZI, R.C., DUSTAN, H.P., PAGE, I.H.: The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. Circulation 37: 417-423 (1968)
28. GROBECKER, H., PLANZ, G., WIETHOLD, G., SIMROCK, R., BECKER, H.J., LUTZ, E., PETERSEN, P.: Specific and non-specific effects of β -adrenoreceptor blocking drugs in man. Klin. Wochenschr. 54: 783-788 (1976)
29. HANSTEEN, V., MOINICHEN, E., LORENTSEN, E., ANDERSEN, A., STROM, O., SOILAND, K., DYRBEEK, D., REFSUM, A.M., TROMSDAL, A., KNUDSEN, K., EIKA, C., BAKKEN, J., SMITH, P., HOFF, P.I.: One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. Brit. Med. J. 284: 155-160 (1982)
30. HELGELAND, A.: Treatment of mild hypertension: A five year controlled drug trial. The Oslo Study.
Am. J. Med. 69: 725-732 (1980)
31. HENNINGSEN, N.C., MATTIASSON, I.: Long-term clinical experience with atenolol - a new selective beta-1-blocker with few side-effects from the central nervous system. Acta Med. Scand. 205: 61-66 (1979)
32. HENSCHER, A., VEGA, F. de la, TAYLOR, H.L.: Simultaneous direct and indirect blood pressure measurements in man at rest and work. J. Appl. Physiol. 6: 506-508 (1954)
33. HJALMARSON, A., HERLITZ, J., MALEK, I., RYDEN, L., VEDIN, A., WALDENSTRÖM, A., WEDEL, H., ELMFELDT, D., HOLMBERG, S., NYBERG, G., SWEDBERG, K., WAAGSTEIN, F., WALDENSTRÖM, J., WILHELMSEN, L., WILHELMSSON, C.: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. Lancet II: 823-827 (1981)

34. HOEL, B.L., LORENTSEN, E., LUND-LARSEN, P.G.: Haemodynamic responses to sustained handgrip in patients with hypertension. Acta Med. Scand. 188: 491-495 (1970)
35. HOLZGREVE, H.: Die Kooperation des Patienten bei Hochdrucktherapie. MMW 122: 267-270 (1980)
36. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. J. Amer. Med. Ass. 247: 633-638 (1982)
37. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension. Results of the hypertension detection and follow-up program. New Engl. J. Med. 307: 976-980 (1982)
38. JULIAN, D.G., PRESCOTT, R.J., JACKSON, F.S., SZEKELY, P.: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. Lancet I: 1142-1147 (1982)
39. JUNG, K.: Belastungsprüfung von Herz-Kreislauf in der Praxis. Med. Inform. 10: 1-5 (1978)
40. KALTENBACH, M.: Die Dosierung der Ergometerleistung unter Berücksichtigung der Körperoberfläche. Med. Inform. 11: 1-8 (1978)
41. KARLEFORS, T., NILSEN, R., WESTLING, H.: On the accuracy of indirect auscultatory blood pressure measurement during exercise. Acta Med. Scand. 180: 81-87 (1966)
42. KIVOWITZ, C., PARMLEY, W.W., DONOSO, R., MARCUS, H., GANZ, W., SWAN, H.: Effects of isometric exercise on cardiac performance: the grip test. Circulation 44: 994-1002 (1971)
43. KLEINHANSS, G., JÜRGL, S., PASSMANN, U.: Zum Aussagewert indirekter Blutdruckbestimmungen in Ruhe und bei Kreislaufbelastung durch Ergometerarbeit. Z. Kreislauff. 60: 136-150 (1971)

44. KOLLOCH, F., DEQUATTRO, V., MYERS, M., BORNHEIMER, J.:
Plasma catecholamines during isometric exercise in
patients with essential hypertension: effects of combined
alpha- and beta-blockade.
Sonderdruck, Med. Uni-Klink, Bonn (1980)
45. LAMID, S., WOLFF, F.W.: Drug failure in reducing pressor
effect of isometric handgrip stress test in hypertension.
Am. Heart J. 36: 211-215 (1973)
46. LEE, W.R., FOX, L.M., SLOTKOFF, L.M.: Effects of anti-
hypertensive therapy on cardiovascular response to exer-
cise. Am. J. Cardiol. 44: 325-328 (1979)
47. LEENEN, F.H.H., COENEN, C.H.M., ZONDERLAND, M., MAAS,
A.H.J.: Effects of cardioselective and nonselective beta-
blockade on dynamic exercise performance in mildly hyper-
tensive men. Clin. Pharmacol. Ther. 28: 12-21 (1980)
48. LUND-JOHANSEN, P.: Haemodynamic changes at rest and
during exercise in long-term β -blocker therapy of essen-
tial hypertension. Acta Med. Scand. 195: 117-121 (1974)
49. LUND-JOHANSEN, P.: Haemodynamic changes in long-term
diuretic therapy of essential hypertension.
Acta Med. Scand. 187: 509-518 (1970)
50. LUND-JOHANSEN, P.: Haemodynamic consequences of long-term
beta-blocker therapy: a 5-year follow-up study of atenolol.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1: 487-495 (1979)
51. MACDONALD, H.R., SAPRU, R.P., TAYLOR, S.H., DONALD, K.W.:
Effect of intravenous propranolol (Inderal) on the systemic
circulatory response to sustained handgrip.
Am. J. Cardiol. 18: 333-343 (1966)
52. MARTIN, C.E., SHAVER, J.A., LEON, D.F., THOMPSON, M.E.,
REDDY, P.S., LEONARD, J.J.: Automatic mechanisms in haemo-
dynamic responses to isometric exercise.
J. Clin. Invest. 54: 104-115 (1974)

53. MATTHES, D., SCHÜTZ, P., HÜLLEMANN, K.D.: Unterschiede zwischen indirekt und direkt ermittelten Blutdruckwerten. Med. Klin. 73: 371-376 (1978)
54. MCALLISTER, R.G. jr.: Effect of adrenergic receptor blockade on the responses to isometric handgrip: studies in normal and hypertensive subjects. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1: 253-263 (1979)
55. MELLEROWICZ, H.: Ergometrie in der Medizin. Med. Inform. 6: 1-6 (1975)
56. NAGLE, F.J., NAUGHTON, J., BALKE, B.: Comparisons of direct and indirect blood pressure with pressure-flow dynamics during exercise. J. Appl. Physiol. 21: 317-320 (1966)
57. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. New Engl. J. Med. 304: 801-807 (1981)
58. NELSON, R., GOBEL, F.L., JORGENSEN, C.R., WANG, K., WANG, Y., TAYLOR, H.L.: Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. Circulation 50: 1179-1189 (1974)
59. NYBERG, G.: Effect of β -adrenoreceptor blockers on heart rate and blood pressure in dynamic and isometric exercise. Drugs 11 (Suppl.1): 185-195 (1976)
60. PHILIPP, T., CORDES, U., DISTLER, A.: Sympathikusaktivierbarkeit und blutdrucksenkende Wirkung einer Beta-Rezeptorenblockade bei essentieller Hypertonie. Dtsch. Med. Wochenschr. 102: 569-574 (1977)
61. PHILIPP, T.: Untersuchungen zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie. Fortschr. Med. 97: 1315-1320 (1979)

62. REITERER, W., NISSEL, H.: Abnorme Blutdruckregulation unter statischer Belastung.
Acta Med. Austriaca 1: 131-136 (1974)
63. Report by the Management Committee: The Australian therapeutic trial in mild hypertension.
Lancet I: 1261-1267 (1980)
64. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension: Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet II: 539-543 (1981)
65. REUBEN, S.R., GALE, E.V., BLAKE, P.: The effects of alpha- and beta-adrenergic receptor blockers on the pressure responses to isometric exercise in hypertensive patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 8: 365-368 (1979)
66. RHODE, E.: Rate-pressure-product.
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 68: 401-434 (1912)
67. SANNERSTEDT, R., JULIUS, S.: Systemic haemodynamics in borderline arterial hypertension: responses to static exercise before and under the influence of propranolol. Cardiovasc. Res. 6: 398-403 (1972)
68. SARNOFF, S., BRAUNWALD, E., WELCH, G.H., CASE, R.B., STAINSBY, W.N., MACRUZ, R.: Haemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time-index.
Am. J. Physiol. 192: 148-156 (1958)
69. SCHELLONG, F., LÜDERITZ, B.: Regulationsprüfung des Kreislaufs. Steinkopff, Darmstadt (1954)
70. SEAMAN, R.G., WILEY, R.L., ZECHMAN, F.W., GOLDEY, J.A.: Venous reactivity during static exercise (handgrip) in man. J. Appl. Physiol. 35: 858-860 (1973)

71. SHAH, S., KHATRI, I., FREIS, E.D.: Mechanism of the anti-hypertensive effect of thiazide and diuretics.
Am. Heart J. 95: 611-618 (1978)
72. SVÄRDSUDD, K., BERGLUND, G., TIBBLIN, G.: Morbidity and mortality in untreated and treated hypertension: results from the Göteborg 50-year-old men study.
Drugs 11 (Suppl. 1): 34-38 (1976)
73. TEEUW, A.H., LEENEN, F.H.H., GEYSKES, G.G., BOER, P.: Atenolol and chlorthalidone on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in hypertension.
Clin. Pharmacol. Ther. 25: 294-302 (1979)
74. TUTTLE, W.W., HORVATH, S.M.: Comparison of effects of static and dynamic work on blood pressure and heart rate.
J. Appl. Physiol. 10: 294-296 (1957)
75. United States Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial.
Circ. Res. (Suppl.) 40: 68-75 (1977)
76. VARNAUSKAS, E., CRAMER, G., MALMCRONA, R., WERKÖ, L.: Effect of chlorothiazide on blood pressure and blood flow at rest and on exercise in patients with arterial hypertension. Clin. Sci. 20: 407-416 (1961)
77. Vereinbarung des Standardisierungskomitees für Ergometrie im ICSPE. In: Mellerowicz, H., Hansen, G. (Hrsg.), 2. Internationales Seminar für Ergometrie, Ergon, Berlin. (1967)
78. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg.
J. Amer. Med. Ass. 202: 116-122 (1967)

79. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg.
J. Amer. Med. Ass. 213: 1143-1152 (1970)
80. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy.
J. Amer. Med. Ass. 248: 2004-2011 (1982)
81. WILHELMSEN, L., BERGLUND, G., ELMFELDT, D., WEDEL, H.: β -Blockers versus saluretics in hypertension. Comparison of total mortality, myocardial infarction and sudden death: study design and early results on blood pressure reduction.
Prev. Med. 10: 38-49 (1981)
82. YUSUF, S., PETO, R., BENNETT, D., RAMSDALE, D., FURSE, L., BRAY, C., SLEIGHT, P.: Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction.
Lancet II: 273-276 (1980)
83. ZERZAWY, R., REIS, A., BACHMANN, K.: Belastungshypertonie bei Hochdruckkranken und Grenzwerthypertonikern.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 43: 261 (1977)
84. ZERZAWY, R., BACHMANN, K., FLEISCHER, H.: Telemetrische Untersuchungen der Herz- und Kreislaufbelastung auf einem Trimpfad. Dtsch. Med. Wochenschr. 101: 664-668 (1976)

Nachtrag:

85. IPPPSH Collaborative Group: Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol. The International Prospective Primary Prevention in Hypertension (IPPPSH).
J. Hyperten. 3: 379-392 (1985)
86. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results.
Brit. Med. J. 291: 97-104 (1985)

7. Lebenslauf

2. 10. 55 geboren in 8858 Neuburg (Donau) als drittes
Kind des Landwirts Herbert Burkhart und seiner
Ehefrau Luise, geborene Gärtner
- 1961 - 67 Volksschule in 8859 Mauern
- 1967 - 71 Realschule in 8858 Neuburg (Donau)
- 1971 - 75 Berufsoberschule in 8160 Miesbach
Abschluß: Fachgebundene Hochschulreife
- 1975 - 76 zwei Semester Studium der Erziehungswissen-
schaften an der Universität Regensburg
- Mai 1976 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife in
München
- Nov. 1976 Beginn des Studiums der Medizin an der
LMU-München
- Aug. 1978 Physikum
- Apr. 1983 III. Staatsexamen
1. 6. 84 Anstellung als internistische Assistenzärztin
an der Rheumaklinik Bad Aibling

